«doble personalidad»). El riesgo de recurrencia durante toda la vida de esquizofrenia de los hijos de un progenitor afectado es de aproximadamente del 8-10%, unas 10 veces superior al de la población general. Los riesgos empíricos aumentan cuando están afectados más familiares. Por ejemplo, una persona con un hermano y un progenitor afectados presenta un riesgo del 17%, y una persona con los dos progenitores afectados tiene un riesgo del 40-50%. Los riesgos descienden cuando el familiar afectado es de segundo o tercer grado. Los detalles se dan en la tabla 12-9. Al estudiar esta tabla, puede parecer desconcertante que la proporción de probandos esquizofrénicos que tienen un progenitor esquizofrénico se sitúe sólo en torno al 5%, una cifra muy inferior al riesgo de otros parientes de primer grado (p. ej., hermanos, progenitores afectados y sus hijos). Esto puede explicarse por el hecho de que los esquizofrénicos tienen menos probabilidades de casarse y tener hijos que otras personas. Así, existe una selección importante contra la esquizofrenia en la población.

Los estudios de gemelos y de adopción indican que probablemente haya factores genéticos implicados en la esquizofrenia. Datos agrupados de cinco estudios de gemelos revelan una tasa de concordancia del 47% para los gemelos MC, en comparación con apenas el 12% para los gemelos DC. La tasa de concordancia para los gemelos MC por separado, 46%, es aproximadamente la misma que para los gemelos MC en conjunto. El riesgo de desarrollar la enfermedad de los descendientes de un progenitor esquizofrénico adoptados por progenitores normales se sitúa en torno al 10%, aproximadamente igual que el riesgo de los hijos criados por un progenitor biológico esquizofrénico.

En un intento por localizar los genes de la esquizofrenia, se han llevado a cabo decenas de escáneres genómicos. Se ha reproducido el ligamiento con varias regiones cromosómicas en diversas poblaciones y se están analizando genes específicos de estas regiones. Algunas de las técnicas descritas en el capítulo 8 (desequilibrio de ligamiento, análisis de genes candidatos) han identificado asociaciones prometedoras entre la esquizofrenia y varios genes expresados en el cerebro cuyos productos interactúan con los receptores de glutamato. Se trata de la disbindina (*DTNBP1*; cromosoma 6p), la neurregulina 1 (*NRG1*; cromosoma 8p), y el activador de la D-aminoácido oxidasa (*G30*; cromosoma 13q). Otro gen de susceptibilidades es *DISC1* (interrumpido en la esquizofrenia 1), que fue identificado originalmente por su translocación uniforme en los miembros afectados de una amplia genealogía con esquizofrenia. Todas estas asociaciones se han reproducido en numerosas poblaciones. Sin embargo, todavía se ignoran los mecanismos mediante los cuales las mutaciones de estos genes contribuyen a la susceptibilidad a la esquizofrenia.

Trastorno bipolar

El **trastorno bipolar**, también denominado trastorno maníaco-depresivo, es una forma de psicosis en la que se observan oscilaciones extremas del estado de ánimo e inestabilidad emocional. La prevalencia del trastorno en la población general es de aproximadamente el 0,5-1%, pero asciende hasta el 5-10% en las personas con un familiar de primer grado afectado. Un estudio basado en el registro de gemelos danés notificó tasas de concordancia del 79 y el 24% para los gemelos MC y DC, respectivamente. Las tasas de concordancia correspondientes para el trastorno unipolar (depresión mayor) fueron del 54 y el 19%. Así, parece que el trastorno bipolar está influido en mayor medida por factores genéticos que el trastorno unipolar.

Al igual que en la esquizofrenia, se han llevado a cabo numerosos estudios de asociación genómica para identificar los genes que contribuyen a la aparición de trastorno bipolar. Estos estudios han señalado varias regiones cromosómicas en múltiples muestras de población. Además, se han hallado indicios de asociaciones moderadas entre el trastorno bipolar y alelos de los loci candidatos. Algunos de estos loci se identificaron porque sus productos están implicados en sistemas de neurotransmisores que constituyen los objetivos de fármacos empleados para tratar la enfermedad (p. ej., los sistemas de la serotonina, la dopamina y la noradrenalina). Ejemplos de estos genes son los que codifican la monoaminooxidasa A (*MAOA*), el transportador de serotonina (*5HTT*) y la catecol-O-metiltransferasa (*COMT*), un gen que también se ha asociado a la susceptibilidad a la esquizofrenia. Además, algunos estudios han puesto de manifiesto que los genes *DAOA*, *NRG1* y *DISC1*, que se describieron anteriormente debido a su asociación con la esquizofrenia, están asociados a la susceptibilidad al trastorno bipolar. Aunque estas asociaciones son prometedoras, muchas veces es difícil reproducirlas con fiabilidad en diferentes poblaciones y todavía no se han descubierto qué papel exacto desempeñan las mutaciones en la causa de la susceptibilidad a la enfermedad.

Estos resultados revelan algunas de las dificultades a las que se enfrentan los estudios genéticos de los trastornos complejos en general y de los trastornos psiquiátricos en particular. Sin duda se trata de enfermedades heterogéneas, que reflejan la influencia de numerosos factores genéticos y ambientales. Además, la definición del fenotipo no siempre es directa y puede variar con el tiempo. Se están tomando varias medidas para mejorar la probabilidad de hallar los genes subyacentes a estas enfermedades. Los fenotipos se definen de manera estandarizada y rigurosa. Se están obteniendo mayores tamaños muestrales de personas afectadas, con una definición del fenotipo más rigurosa, en un intento por aumentar la potencia para

TABLA 12-9
Riesgos de recurrencia para los familiares de probandos esquizofrénicos, en función de múltiples estudios de poblaciones de Europa occidental

Parentesco con el probando	Riesgo de recurrencia (%)
Gemelo monocigótico	44,3
Gemelo dicigótico	12,1
Hijo	9,4
Hermano	7,3
Sobrino	2,7
Nieto	2,8
Primo hermano	1,6
Cónyuge	1,0

Adaptado de McGue M, Gottesman II, Rao DC. The analysis of schizophrenia family data. Behav Genet. 1986;16:75-87.

detectar ligamiento y asociación. La heterogeneidad puede reducirse estudiando subtipos clínicamente definidos de estas enfermedades y realizando estudios con poblaciones homogéneas desde el punto de vista genético.

Se ha observado una agregación familiar notable en la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Se han estudiado genes que codifican neurotransmisores, receptores y enzimas relacionadas con neurotransmisores en familias y se han llevado a cabo numerosos escáneres genómicos.

Otros trastornos complejos

Los trastornos descritos en este capítulo representan algunos de los trastornos multifactoriales más comunes y aquellos en los que se han realizado progresos significativos en la identificación de genes. Se están estudiando muchos otros trastornos multifactoriales y en algunos casos se han identificado genes específicos de susceptibilidad. Entre ellos se incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la pérdida auditiva, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la epilepsia, el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal y algunas formas de ceguera (v. tabla 12-7; también cap. 8, tabla 8-2).

ALGUNOS PRINCIPIOS Y CONCLUSIONES GENERALES

A partir de los resultados obtenidos hasta la fecha sobre la genética de los trastornos complejos pueden deducirse algunos principios generales. En primer lugar, en general las formas más hereditarias de los trastornos complejos tienen una edad de inicio más temprana (ejemplos de ello son el cáncer de mama, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad cardíaca). Con frecuencia, representan subconjuntos de casos en los cuales hay una herencia monogénica. En segundo lugar, cuando hay lateralidad, las formas bilaterales a veces se agrupan en mayor medida en familias (p. ej., labio leporino/fisura palatina). En tercer lugar, mientras que algunos trastornos complejos se ajustan al modelo del umbral específico para el sexo (p. ej., estenosis pilórica, labio leporino/fisura palatina, autismo, enfermedad cardíaca), otros no (p. ej., diabetes de tipo 1).

Existe una tendencia, especialmente entre la población general, a dar por supuesto que la presencia de un componente genético significa que no es posible alterar la evolución de una enfermedad («Si es genético, no puedes cambiarlo»). Esto es incorrecto. La mayoría de las enfermedades descritas en este capítulo tienen componentes tanto genéticos como ambientales. Así, la modificación ambiental (p. ej., alimentación, ejercicio, reducción del estrés) a menudo puede reducir el riesgo de manera significativa. Estas modificaciones pueden ser especialmente importantes para las personas con antecedentes familiares de una enfermedad, porque probablemente desarrollen la enfermedad antes. Con frecuencia, quienes tienen antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, por ejemplo, pueden incrementar su vida productiva en muchos años con alteraciones del estilo de vida relativamente menores. Al dirigirse a quienes más se pueden beneficiar de la intervención, la genética aporta su grano de arena al objetivo de la medicina preventiva.

Además, debe hacerse hincapié en que la identificación de una alteración genética concreta puede llevar a una prevención y un tratamiento más eficaces. La identificación de las mutaciones causantes de cáncer de colon familiar puede permitir la detección precoz y la prevención de las metástasis. Situar exactamente el gen responsable de un defecto de un neurotransmisor en un trastorno psiquiátrico como la esquizofrenia podría conducir al desarrollo de tratamientos farmacológicos más eficaces. En algunos casos, como en la hipercolesterolemia familiar, la terapia génica puede ser de utilidad. Es importante que los profesionales sanitarios comuniquen a sus pacientes estos hechos.

Aunque la genética de los trastornos comunes es compleja y con frecuencia confusa, el impacto en la salud pública de estos trastornos y las pruebas de la presencia de factores hereditarios en su etiología exigen la realización de estudios genéticos. Ya se están realizando progresos sustanciales. Sin duda, la década siguiente será testigo de numerosos avances en nuestro conocimiento y en el tratamiento de estos trastornos.

Preguntas de estudio

1. Considere un rasgo multifactorial que es doble de frecuente en mujeres que en varones. Indique qué tipo de emparejamiento tiene un riesgo más elevado de generar hijos afectados (padre afectado y madre normal o padre normal y madre afectada). ¿Es el riesgo de recurrencia más alto en los hijos o en las hijas?
2. Considere una enfermedad que se sabe que tiene un riesgo de recurrencia del 5% para los hermanos. Este riesgo de recurrencia podría ser el resultado de una herencia multifactorial o de un único gen autosómico dominante con un 10% de penetrancia. ¿Cómo comprobaría cuál de estas posibilidades es la correcta?
3. Un miembro de una pareja de gemelos monocigóticos está afectado por una enfermedad autosómica dominante y el otro no. Enumere dos maneras diferentes en que podría darse esta situación.
4. Suponga que la heredabilidad del porcentaje de grasa corporal es de 0,80 cuando se estudian las correlaciones entre hermanos, pero sólo de 50,0 cuando se estudian las correlaciones entre progenitores y descendientes. Supongamos también que se observa una correlación positiva significativa en los porcentajes de grasa corporal de los cónyuges. ¿Cómo interpretaría estos resultados?

Bibliografía recomendada

Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology. Nat Rev Genet 2008;9:341-55.

Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. Nat Rev Genet 2005;6:221-34.

Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. Genet Med 2008;10:231-9.

Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet 2006;368:387-403.

Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. Nat Rev Genet 2002;3:872-82.

Burmeister M, McInnis MG, Zollner S. Psychiatric genetics: Progress amid controversy. Nat Rev Genet 2008;9:527-40.

Cowley AW Jr. The genetic dissection of essential hypertension. Nat Rev Genet 2006;7:829-40.

Edenberg HJ, Foroud T. The genetics of alcoholism: Identifying specific genes through family studies. Addict Biol 2006;11:386-96.

Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. Nat Rev Genet 2005;6:95-108.

Kibar Z, Capra V, Gros P. Toward understanding the genetic basis of neural tube defects. Clin Genet 2007;71:295-310.

King RA, Rotter JI, Motulsky AG (eds). The Genetic Basis of Common Diseases, 2.ª ed. Nueva York: Oxford University; 2002.

MacGregor AJ, Snieder H, Schork NJ, Spector TD. Twins: Novel uses to study complex traits and genetic diseases. Trends Genet 2000;16:131-4.

Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A hapmap harvest of insights into the genetics of common disease. J Clin Invest 2008;118:1590-605.

McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: Consensus, uncertainty and challenges. Nat Rev Genet. 2008;9:356-69.

Morita H, Seidman J, Seidman CE. Genetic causes of human heart failure. J Clin Invest 2005;115:518-26.

Neale MC, Cardon LR. Methodology for Genetic Studies of Twins and Families. Dordrecht, Países Bajos: Kluwer, 1992.

Newton-Cheh C, Shah R. Genetic determinants of QT interval variation and sudden cardiac death. Curr Opin Genet Dev 2007;17:213-21.

Owen KR, McCarthy MI. Genetics of type 2 diabetes. Curr Opin Genet Dev 2007;17:239-44.

Roden DM. Long-QT syndrome. N Engl J Med 2008;358:169-76.

Shih PA, O'Connor DT. Hereditary determinants of human hypertension: Strategies in the setting of genetic complexity. Hypertension 2008;51:1456-64.

Stumvoll M, Goldstein BJ. Van Haeften TW. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. Lancet 2005;365:1333-46.

Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. Nat Rev Genet 2008;9:255-66.

Watkins H, Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: From promise to progress. Nat Rev Genet 2006;7:163-73.

Recursos en Internet

Human Genome Epidemiology Network Reviews (contiene enlaces para revisar artículos sobre la genética de enfermedades mendelianas y comunes) *http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/reviews.htm*

International Clearinghouse for Birth Defects Web Guide *http://www.icbdsr.org/page.asp?n=WebGuide*

Capítulo 13

PRUEBAS GENÉTICAS Y TERAPIA GÉNICA

Como hemos visto en los capítulos anteriores, se han producido avances significativos en muchas áreas de la genética médica, incluyendo la tecnología del DNA, el mapeo y la clonación de genes y la citogenética. Estos descubrimientos han permitido el desarrollo de tests o pruebas genéticas más exactas y eficientes. Las **pruebas o tests genéticos** pueden definirse como el análisis de cromosomas, DNA, RNA, proteínas u otros **analitos*** para detectar anomalías que pueden causar una enfermedad genética. Ejemplos de pruebas genéticas son el diagnóstico prenatal, la detección de portadores heterocigóticos y el diagnóstico presintomático de la enfermedad genética. Los principios y aplicaciones de las pruebas genéticas en estos contextos son uno de los centros de interés de este capítulo.

El otro centro de interés es el tratamiento de la enfermedad genética. Muchos aspectos del tratamiento de las enfermedades implican áreas de la medicina, como la cirugía y la farmacología, que están fuera del alcance de este libro. Sin embargo, la terapia génica, en la cual se alteran genéticamente células del paciente para combatir enfermedades concretas, se describe aquí en cierto detalle.

DETECCIÓN O CRIBADO POBLACIONAL DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

Las pruebas de detección representan un componente importante de la atención sanitaria de rutina. Normalmente, estas pruebas son diseñadas para detectar enfermedades humanas tratables en la fase presintomática. Las pruebas de Papanicolaou (Pap) para detectar la displasia de cuello uterino y la detección poblacional de la hipercolesterolemia son ejemplos muy conocidos de esta estrategia de salud pública. El **cribado poblacional** consiste en la realización de pruebas a gran escala en las poblaciones para detectar una enfermedad en un intento por identificar qué personas probablemente tienen la enfermedad y cuáles probablemente no la tienen. Las pruebas de cribado no pretenden ofrecer diagnósticos definitivos, sino identificar el subconjunto de la población en el que deben llevarse a cabo otras pruebas diagnósticas más exactas. La mayoría de la gente no suele entender del todo bien esta importante distinción, que rara vez aclaran los medios de comunicación populares.

El **cribado genético** es el cribado en la población para mutaciones de un gen que pueden causar la enfermedad a la persona portadora o sus descendientes. El cribado neonatal de las enfermedades metabólicas hereditarias (v. cap. 7) es un buen ejemplo del primer tipo de cribado genético y la detección de heterocigotos para la enfermedad de Tay-Sachs (descrita luego) ejemplifica el segundo. Estos dos ejemplos implican el cribado de poblaciones, pero el cribado genético también puede aplicarse a los miembros de las familias con antecedentes positivos de un trastorno genético. Un ejemplo son las pruebas de detección de una translocación recíproca equilibrada en familias con uno o varios miembros con un trastorno cromosómico (v. cap. 6). En el cuadro 13-1 se enumeran los diversos tipos de cribado genético, entre los que se cuentan varias formas de diagnóstico prenatal que se describen en este capítulo.

El objetivo del cribado es el reconocimiento temprano de un trastorno para prevenir o invertir el proceso patológico con una intervención (como en el cribado neonatal de anomalías congénitas del metabolismo) o tomar decisiones reproductivas informadas (como en el cribado de portadores heterocigóticos de una mutación autosómica recesiva). Normalmente, un resultado positivo de una prueba de cribado genético se sigue de una prueba diagnóstica más precisa.

Principios del cribado

Los principios básicos del cribado se desarrollaron en la década de 1960 y siguen reconociéndose de manera generalizada. Es necesario tener en cuenta las características de la enfermedad, la prueba y el sistema de atención sanitaria a la hora de decir si es adecuado un cribado poblacional.

En primer lugar, el trastorno debe ser grave y relativamente común. Esto garantiza que los beneficios obtenidos del programa de cribado justificarán su coste. La evolución espontánea de la enfermedad debe comprenderse bien. Debe haber un tratamiento aceptable y eficaz o, en el caso de algunos trastornos genéticos, debe estar disponible un diagnóstico prenatal. En cuanto a la prueba de cribado en sí, debe ser aceptable para la población, fácil de llevar a cabo y relativamente barata. Es necesario que sea una prueba válida y fiable. Por último, los recursos para el diagnóstico y el tratamiento del trastorno deben ser accesibles. Es preciso que se haya iniciado una estrategia para comunicar los resultados de manera eficiente y eficaz.

En general, los programas de cribado emplean pruebas que están disponibles de manera generalizada y son económicas para identificar a la población en riesgo (p. ej., el programa de detección de la fenilcetonuria [PKU], descrito en el comentario clínico 13-1). Así, se identifican los miembros de esta población para

*Un analito es cualquier sustancia que es objeto de análisis.

CUADRO 13-1
Tipos de cribado genético y diagnóstico prenatal

CRIBADO POBLACIONAL DE TRASTORNOS GENÉTICOS
Cribado neonatal

Sangre

- Fenilcetonuria, los 50 estados de Estados Unidos
- Galactosemia, los 50 estados de Estados Unidos
- Hipotiroidismo, los 50 estados de Estados Unidos
- Hemoglobinopatías, casi todos los estados
- Otros: enfermedad del jarabe de arce, homocistinuria, tirosinemia y otras enfermedades se criban en muchos estados

Cribado auditivo neonatal universal (>60% de la pérdida auditiva congénita se debe a factores genéticos)

Cribado de heterocigotos

Enfermedad de Tay-Sachs, población judía asquenazí
Drepanocitosis, población afroamericana
Talasemias en todos los grupos étnicos
Fibrosis quística en algunas poblaciones (personas de ascendencia europea, judíos asquenazíes)

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE TRASTORNOS GENÉTICOS
Prueba diagnóstica (diagnóstico prenatal invasivo)

Amniocentesis
Muestreo de vellosidades coriónicas
Muestra percutánea de sangre del cordón umbilical (PUBS)
Diagnóstico genético preimplantacional

Técnicas de visualización fetal

Ecografía
Radiografía
Resonancia magnética

Cribado poblacional

Edad materna > 35 años
Antecedentes familiares de trastorno diagnosticable mediante técnicas prenatales
Cribado cuádruple: α-fetoproteína sérica maternal, estriol, gonadotropina coriónica humana, inhibina A
Cribado del primer trimestre: ecografía, PAPP-A y subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana

CRIBADO FAMILIAR DE TRASTORNOS GENÉTICOS
Antecedentes familiares de reordenamiento cromosómico (p. ej., translocación)
Cribado de familiares de sexo femenino en una genealogía ligada al cromosoma X (p. ej., distrofia muscular de Duchenne, síndrome del cromosoma X frágil)
Cribado de heterocigotos en familias de riesgo (p. ej., fibrosis quística)
Cribado presintomático (p. ej., enfermedad de Huntington, cáncer de mama, cáncer de colon)



COMENTARIO CLÍNICO 13-1
Cribado neonatal de la fenilcetonuria

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

El cribado poblacional de la PKU en los recién nacidos representa un ejemplo excelente de la aplicación del modelo del cribado a la enfermedad genética. Como se comentó en el capítulo 4, la prevalencia de este trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la fenilalanina es de 1 por cada 10.000-15.000 nacimientos de raza blanca aproximadamente. La evolución espontánea de la PKU se conoce bien. Más del 95% de los pacientes con PKU no tratada sufre un retraso mental de moderado a grave. El trastorno no se identifica clínicamente en el primer año de vida, porque los signos físicos son leves y normalmente la PKU se manifiesta como un retraso del desarrollo. La restricción de la fenilalanina en la alimentación, si se inicia antes de las cuatro semanas de edad, es muy eficaz para alterar la evolución de la enfermedad. Una dieta baja en fenilalanina, aunque no es especialmente agradable, elimina en gran parte la pérdida de CI que se produciría sin ella (una importante excepción son quienes presentan un defecto del metabolismo de la biopterina, en quienes se emplea un tratamiento distinto).

CARACTERÍSTICAS DE LA PRUEBA

En general, la PKU se detecta mediante la medición de la fenilalanina plasmática mediante un análisis de inhibición bacteriana, la prueba de Guthrie. La sangre se obtiene durante el período neonatal, normalmente mediante un pinchazo en el talón, y se coloca en un papel de filtro. La sangre seca se sitúa en una placa de agar y se incuba con una cepa de bacterias *(Bacillus subtilis)* que necesita fenilalanina para crecer. La medición del crecimiento bacteriano permite cuantificar la cantidad de la fenilalanina presente en la muestra de sangre. La espectrometría de masas en tándem se utiliza cada vez más para detectar la PKU. Normalmente, los resultados positivos se repiten y supervisan mediante un análisis cuantitativo de la fenilalanina y la tirosina en plasma.

Si la prueba se lleva a cabo después de los 2 días de edad con una alimentación proteínica regular, la tasa de detección (sensibilidad) se sitúa en torno al 98%. Si se lleva a cabo a menos de 24 horas de edad, la sensibilidad es del 84% aproximadamente y se recomienda repetir la prueba unas semanas después del nacimiento. La especificidad es de casi el 100%.

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA

Debido a la necesidad de una proteína normal en la alimentación, muchos estados exigen repetir la prueba a entre 2 y 4 semanas de edad. En este momento, la sensibilidad se sitúa cerca del 100%. Es importante que haya un grado elevado de sensibilidad debido al grave impacto de un diagnóstico erróneo.

Los valores de fenilalanina en los niños con PKU clásica superan normalmente los 20 mg/dl. Por cada 20 resultados positivos de la prueba de detección de la PKU, sólo 1 niño tiene PKU clásica. Los otros representan falsos positivos (normalmente debidos a tirosinemia reversible transitoria) o niños con una forma de hiperfenilalaninemia (fenilalanina elevada) no causada por PKU clásica.

En general, el coste de una prueba de Guthrie es inferior a unos dólares. Varios estudios han revelado que el coste del cribado nacional de la PKU es muy inferior al ahorro que supone evitando los costes de internamiento y la pérdida de productividad.

pruebas posteriores que son más exactas pero también más caras y requieren más tiempo. En este contexto, la prueba de cribado debe poder separar eficazmente a las personas que padecen la enfermedad de quienes no la tienen. Este atributo, que define la **validez** de la prueba, tiene dos componentes: la **sensibilidad** y la **especificidad**. La sensibilidad refleja la capacidad de la prueba de identificar correctamente a los afectados por la enfermedad. Se mide como la fracción de personas afectadas en las cuales la prueba es positiva (esto es, **verdaderos positivos**). La especificidad es la capacidad de la prueba de identificar correctamente a

TABLA 13-1

Definiciones de sensibilidad y especificidad*

Resultado de la prueba de cribado	Estado patológico real	
	Afectados	No afectados
Prueba positiva (+)	a (verdaderos positivos)	b (falsos positivos)
Prueba negativa (–)	c (falsos negativos)	d (verdaderos negativos)

*a, b, c y d representan las combinaciones del número de individuos de una población que tenían la enfermedad y los resultados de la prueba. Sensibilidad de la prueba = a/(a + c); especificidad = d/(b + d); valor predictivo positivo = a/(a + b), y valor predictivo negativo = d/(c + d).

quienes no tienen la enfermedad. Se mide como la fracción de personas no afectadas en las cuales la prueba es negativa (esto es, **verdaderos negativos**). La sensibilidad y la especificidad se determinan comparando los resultados del cribado con los de una prueba diagnóstica definitiva (tabla 13-1).

Las pruebas de cribado rara vez, o nunca, son 100% sensibles y 100% específicas. Esto se debe a que el intervalo de los valores de la prueba en la población con la enfermedad se superpone a los de la población no afectada (fig. 13-1). Así, los resultados de una prueba de cribado (a diferencia de la prueba diagnóstica de seguimiento definitiva) serán incorrectos para algunos miembros de la población. Normalmente se designa un valor de corte para separar la parte de la población con la enfermedad y la parte sin la enfermedad. Normalmente se persigue un equilibrio entre el impacto de la no detección o baja sensibilidad (esto es, una mayor **tasa de falsos negativos**) con el impacto de la baja especificidad (una mayor **tasa de falsos positivos**), de tal forma que uno compense al otro. Si el precio por no detectar personas afectadas es elevado (como en la PKU no tratada), se reduce el valor de corte para que se detecten la práctica totalidad de los casos con la enfermedad (mayor sensibilidad). Esto también reduce la especificidad al aumentar el número de personas no afectadas con resultados positivos (falsos positivos) y deben someterse a pruebas diagnósticas posteriores. Si la confirmación de una prueba positiva es cara o peligrosa, se minimizan las tasas de falsos positivos (esto es, el valor de corte se aumenta, lo que resulta en una alta especificidad a expensas de la sensibilidad).

Los elementos básicos de la validez de una prueba son la sensibilidad (la proporción de verdaderos positivos detectados correctamente) y la especificidad (la proporción de verdaderos negativos detectados correctamente). Cuando la sensibilidad aumenta, se reduce la especificidad, y viceversa.

Una de las principales preocupaciones en el contexto clínico es la exactitud de una prueba de cribado positiva. Es necesario conocer la proporción de las personas con un resultado positivo que realmente sufren la enfermedad en cuestión (esto es, a/[a + b] en la tabla 13-1). Esta cantidad se define como el **valor predictivo positivo**. También es útil conocer el **valor predictivo negativo**, que es la proporción de las personas con un resultado negativo que en realidad no padecen la enfermedad [d/(c + d)].

Los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo pueden ilustrarse con un ejemplo. La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, del inglés *congenital adrenal hyperplasia*) debida a deficiencia de 21 hidroxilasa es una alteración congénita de la biosíntesis de los esteroides que puede producir genitales ambiguos en las mujeres y crisis suprarrenales en ambos sexos. La prueba de cribado, un análisis de la 17-hidroxiprogesterona, tiene una sensibilidad de alrededor del 95% y una especificidad del 99% (tabla 13-2). La prevalencia de la CAH se sitúa en torno a 1/10.000 en la mayoría de las poblaciones de raza blanca, pero asciende hasta 1/400 en la población Yupik nativa de Alaska.

TABLA 13-2

Resultados hipotéticos del cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita en una población de raza blanca de baja prevalencia y una población Yupik de alta prevalencia*

Resultado de la prueba de cribado	CAH presente	CAH ausente
Positivo		
Raza blanca	47	5.000
Yupik	24	100
Negativo		
Raza blanca	3	494.950
Yupik	1	9.875

*Valor predictivo positivo en la raza blanca = 47/(47 + 5.000) ≈ 1%; Valor predictivo positivo en los Yupik = 24/(24 + 100) ≈ 19%.
CAH, hiperplasia suprarrenal congénita.

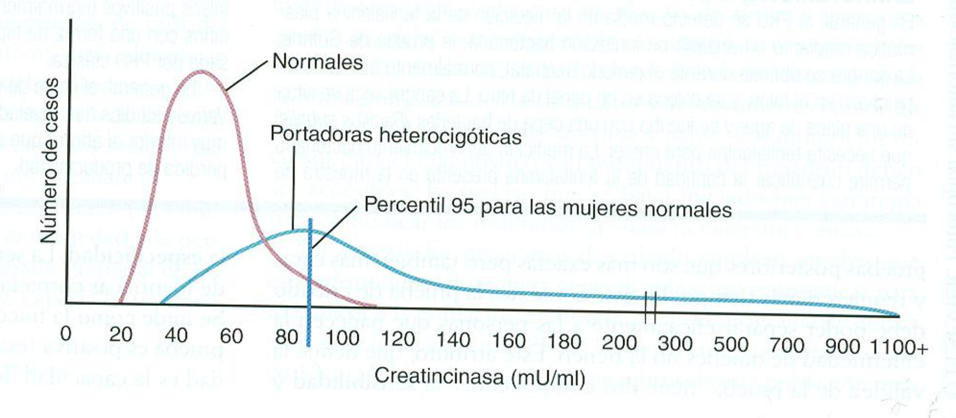


FIGURA 13-1
Distribución de la creatincinasa (CK) en mujeres normales y en mujeres que son portadoras heterocigóticas de una mutación en el gen de la distrofia muscular de Duchenne. Obsérvese la superposición de la distribución entre los dos grupos: unas dos terceras partes de las portadoras tienen valores de CK que superan el percentil 95 en las mujeres normales. Si se emplea el percentil 95 como valor de corte para identificar a las portadoras, la sensibilidad de la prueba es del 67% (esto es, se detectarán dos terceras partes de las portadoras) y la especificidad es del 95% (esto es, el 95% de las mujeres normales se identificarán correctamente).

TABLA 13-3
Características de determinados programas de cribado neonatal

Enfermedad	Herencia	Prevalencia	Prueba de cribado	Tratamiento
Fenilcetonuria	Autosómico recesivo	1/10.000–1/15.000	Espectrometría de masas en tándem	Restricción de la fenilalanina en la alimentación
Galactosemia	Autosómico recesivo	1/50.000–1/100.000	Análisis de la transferasa	Restricción de la galactosa en la alimentación
Hipotiroidismo congénito	Normalmente esporádico	1/5.000	Medición de la tiroxina (T_4) o la tirotropina (TSH)	Reposición hormonal
Drepanocitosis	Autosómico recesivo	1/400–1/600 personas de raza negra	Focalización isoeléctrica o diagnóstico mediante DNA	Penicilina profiláctica
Fibrosis quística	Autosómico recesivo	1/2.500	Tripsinógeno inmunorreactivo confirmado mediante diagnóstico del DNA	Antibióticos, fisioterapia torácica, reposición de enzima pancreática si es necesario

(Datos provenientes de las directrices del American College of Medical Genetics, http://www.acmg.net/resources/policies/ACT/condition-analyte-links.htm (consultado el 10 de marzo de 2009)

Supongamos que se ha elaborado un programa de cribado de la CAH en las dos poblaciones. En una población de 500.000 personas de raza blanca, la tasa de falsos positivos (1 - especificidad) es del 1%. Así, unas 5.000 personas no afectadas obtendrán un resultado positivo. Con una sensibilidad del 95%, se detectarán 47 de las 50 personas de raza blanca que tienen CAH con una prueba positiva. Obsérvese que la gran mayoría de las personas con un resultado positivo no tendrán CAH: el valor predictivo positivo es 47/(47 + 5.000), o inferior al 1%. Supongamos ahora que 10.000 miembros de la población Yupik se someten a una prueba de cribado de la CAH. Tal como indica la tabla 13-2, 24 personas de 25 con CAH obtendrán una prueba positiva y 100 personas sin CAH también resultarán en un resultado positivo. Aquí, el valor predictivo positivo es muy superior al de la población de raza blanca: 24/(24 + 100) = 19%. Este ejemplo ilustra un principio importante: *Para un nivel determinado de sensibilidad y especificidad, el valor predictivo positivo de una prueba aumenta a medida que lo hace la prevalencia de la enfermedad.*

El valor predictivo positivo de una prueba de cribado se define como el porcentaje de pruebas positivas que son verdaderos positivos. Aumenta a medida que lo hace la prevalencia del trastorno buscado.

Cribado neonatal de alteraciones congénitas del metabolismo

Los programas de cribado neonatal representan una oportunidad ideal para la detección presintomática y la prevención de la enfermedad genética. En estos momentos, todos los estados de Estados Unidos criban la PKU, la galactosemia (v. cap. 7) y el hipotiroidismo en los recién nacidos. Todos estos trastornos cumplen los criterios antes enumerados para el cribado poblacional. Todos son trastornos que suponen un riesgo significativo de retraso mental que puede prevenirse mediante la detección temprana y una intervención eficaz.

En los últimos años, la mayoría de los estados norteamericanos y muchas otras naciones han instaurado programas de cribado para identificar a los recién nacidos con trastornos de la hemoglobina (p. ej., drepanocitosis). Estos programas se justifican por el hecho de que hasta el 25% de los niños no tratados con drepanocitosis mueren por infecciones antes de los 5 años de edad (v. cap. 3). Hay un tratamiento eficaz disponible, en forma de antibióticos profilácticos.

Algunas comunidades han empezado a cribar la distrofia muscular de Duchenne midiendo las concentraciones de creatincinasa en los recién nacidos. El objetivo no es el tratamiento presintomático, sino la identificación de las familias que deben recibir asesoramiento genético para tomar decisiones informadas sobre la reproducción. Los trastornos para los cuales suele realizarse un cribado neonatal se resumen en la tabla 13-3.

Muchos estados norteamericanos y países europeos han establecido un **cribado neonatal ampliado**. La espectrometría de masas en tándem (v. cap. 3) puede detectar anomalías en el metabolismo intermediario de los azúcares, las grasas y las proteínas que caracterizan más de 30 trastornos metabólicos (v. cap. 7). Se han elaborado programas para afrontar los resultados positivos y ofrecer un tratamiento rápido a los estados patológicos comprobados.

El cribado neonatal es una estrategia eficaz de salud pública para trastornos tratables como la fenilcetonuria, el hipotiroidismo, la galactosemia y la drepanocitosis. Recientemente, el uso de la espectrometría de masas en tándem ha ampliado el número de enfermedades que pueden detectarse mediante cribado neonatal.

Cribado de heterocigotos

Los principios antes mencionados del cribado poblacional pueden aplicarse a la detección de portadores no afectados de mutaciones causantes de enfermedad. La población diana es un grupo de riesgo conocido. La intervención consiste en la presentación de las cifras del riesgo y las opciones como el diagnóstico prenatal. Normalmente, las enfermedades genéticas aptas para el cribado de heterocigotos son trastornos autosómicos recesivos en los cuales se dispone de diagnóstico prenatal y asesoramiento genético factibles y exactos.

Un ejemplo del cribado de heterocigotos de gran éxito es el programa de cribado de Tay-Sachs en Norteamérica. La enfermedad de Tay-Sachs infantil es un trastorno lisosómico autosómico recesivo que cursa con una deficiencia de la enzima lisosómica β-hexosaminidasa A (HEX A) (v. cap. 7), lo que provoca la acumulación del sustrato, gangliosida G_{M2}, en los lisosomas neuronales. La acumulación de este sustrato daña las neuronas y causa ceguera, convulsiones, hipotonía y muerte para los 5 años de edad aproximadamente. La enfermedad de Tay-Sachs es espe-

cialmente común en los judíos asquenazíes, con una frecuencia de heterocigotos de alrededor de 1 por cada 30. Así, esta población es un candidato lógico para el cribado de heterocigotos. Se dispone de pruebas exactas para detectar portadores (análisis de la HEX A o prueba del DNA directo para detectar mutaciones). Dado que la enfermedad es invariablemente mortal, opciones como la interrupción del embarazo o la inseminación artificial de donantes no portadores son aceptables para la mayoría de las parejas. Se llevó a cabo una iniciativa bien planificada para educar a los miembros de la población diana acerca de los riesgos, las pruebas y las opciones disponibles. Como consecuencia del cribado, el número de nacimientos con enfermedad de Tay-Sachs en los judíos asquenazíes de Estados Unidos y Canadá descendió en un 90%, de entre 30 y 40 al año antes de 1970, hasta 3-5 al año en la década de 1990, y cero en el 2003.

La β-talasemia mayor, otro trastorno autosómico recesivo grave, es especialmente frecuente en muchas poblaciones mediterráneas y del sur de Asia (v. cap. 3). Los eficaces programas de detección de portadores han producido un descenso del 75% en la prevalencia de los recién nacidos con este trastorno en Grecia, Chipre e Italia. El cribado de portadores también es posible en la fibrosis quística, otro trastorno autosómico recesivo (comentario clínico 13-2). En la tabla 13-4 se presenta una lista de determinados trastornos para los cuales se han desarrollado programas de cribado de heterocigotos en los países industrializados.

Además de los criterios para el establecimiento de un programa de cribado poblacional de trastornos genéticos, se han elaborado directrices acerca de los aspectos éticos y legales de los programas de cribado de heterocigotos que se resumen en el cuadro 13-2.

El cribado de heterocigotos consiste en la realización de pruebas (en el nivel fenotípico o genotípico) a una población diana con el fin de detectar a los portadores no afectados de un gen patológico. Los portadores reciben información sobre los riesgos y las opciones reproductivas.

Diagnóstico presintomático

Con el desarrollo del diagnóstico genético a través del análisis de ligamiento y la detección directa de mutaciones, se ha permitido el diagnóstico presintomático de numerosas enfermedades genéticas. Es posible comprobar si las personas en riesgo han heredado una mutación causante de enfermedad antes de que desarrollen síntomas clínicos del trastorno. El diagnóstico presintomático está disponible, por ejemplo, en la enfermedad de Huntington, la poliquistosis renal adulta, la hemocromato-



COMENTARIO CLÍNICO 13-2

Cribado poblacional de la fibrosis quística

Se han observado más de 1.500 mutaciones en el gen *CFTR* y, aunque algunas son variantes benignas, la mayoría pueden causar fibrosis quística. Comprobar todas las mutaciones observadas en un programa de cribado poblacional no sería factible desde el punto de vista tecnológico. No obstante, de las mutaciones que pueden causar fibrosis quística en las personas de raza blanca, alrededor del 70% son la deleción de tres bases denominada ΔF508 (v. cap. 4). En esta población, el cribado de portadores mediante la detección de ΔF508 basada en la PCR identificaría aproximadamente al 90% de las parejas en las cuales al menos uno de los miembros es portador heterocigótico de esta mutación ($1-0{,}30^2$, donde $0{,}30^2$ representa la frecuencia de las parejas de portadores en las cuales ninguno tiene la mutación ΔF508). En la actualidad se recomienda buscar simultáneamente 25 de las mutaciones de *CFTR* más frecuentes, lo cual detectará en torno al 85% de la totalidad de las mutaciones de *CFTR* en las personas de ascendencia europea (dado que las frecuencias de las mutaciones varían entre las poblaciones, esta cifra es algo inferior en otras poblaciones estadounidenses como las personas de raza negra y los hispanos). En las personas de raza blanca se identificarían el 98% de las parejas en las cuales al menos uno de los miembros es portador de una mutación causante de fibrosis quística (esto es, $1-0{,}15^2$), lo que arroja un grado elevado de sensibilidad. El American College of Medical Genetics y el American College of Obstetricians and Gynecologists recomiendan que a las parejas que están planificando un embarazo, o que están embarazadas, se les debe ofrecer un cribado del estado de portador de la fibrosis quística. Las parejas en las cuales los dos progenitores son heterocigotos representarían un subconjunto de la población al que podría ofrecerse el diagnóstico prenatal de la fibrosis quística. En estos momentos, el cribado de la fibrosis quística se realiza en la población neonatal, normalmente mediante un análisis del tripsinógeno inmunorreactivo, seguido, si está indicado, de pruebas de detección directa de mutaciones de *CFTR*.

TABLA 13-4

Ejemplos selectos de programas de cribado de heterocigotos en grupos étnicos específicos

Enfermedad	Grupo étnico	Frecuencia de los portadores	Frecuencia de las parejas en riesgo	Incidencia de la enfermedad en los recién nacidos
Drepanocitosis	Personas de raza negra	1/12	1/150	1/600
Enfermedad de Tay-Sachs	Judíos asquenazíes	1/30	1/900	1/3.600
β-Talasemia	Griegos, italianos	1/30	1/900	1/3.600
α-Talasemia	Personas del sudeste asiático, chinos	1/25	1/625	1/2.500
Fibrosis quística	Personas del norte de Europa	1/25	1/625	1/2.500
Fenilcetonuria	Personas del norte de Europa	1/50	1/2.500	1/10.000

Modificado a partir de McGinniss MJ, Kaback MM. Carrier screening. En: Rimoin DL, Conner JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 5.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 2007. p. 752-62

CUADRO 13-2
Directrices para las políticas públicas sobre el cribado de heterocigotos

Directrices recomendadas:
El cribado debe ser voluntario y debe garantizarse la confidencialidad.
El cribado requiere el consentimiento informado.
Los profesionales que realizan cribados tienen la obligación de garantizar que el programa incluye una educación y asesoramiento suficientes.
Es necesario un control de la calidad de todos los aspectos de las pruebas analíticas, incluyendo pruebas sistemáticas de competencia, y éste debe implementarse lo antes posible.
Debe haber un acceso igualitario a las pruebas.

De Elias S, Annas GJ, Simpson JL. Carrier screening for cystic fibrosis: implications for obstetric and gynecologic practice. Am J Obstet Gynecol. 1991;164:1077-83.

sis y el cáncer de mama autosómico dominante. Al informar a las personas de si son portadoras o no de una mutación causante de enfermedad, el diagnóstico presintomático puede ayudar a tomar decisiones reproductivas. Puede tranquilizar a quienes descubren que no son portadores de una mutación causante de enfermedad. En algunos casos, el diagnóstico temprano puede mejorar el control de la salud. Por ejemplo, las personas que heredan una mutación autosómica dominante de cáncer de mama pueden someterse a mamografías a una edad más temprana para aumentar las probabilidades de una detección precoz del tumor. Las personas en riesgo de heredar mutaciones de *RET* (v. cap. 11), que tienen muchas probabilidades de desarrollar neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2), pueden someterse a una tiroidectomía profiláctica para reducir la probabilidad de desarrollar un cáncer. Quienes heredan mutaciones que causan algunas formas de cáncer de colon familiar (poliposis cólica adenomatosa [APC] y cáncer colorrectal hereditario no polipósico [HNPCC]; v. cap. 11) también pueden beneficiarse de un diagnóstico y un tratamiento tempranos.

Dado que la mayoría de las enfermedades genéticas son relativamente infrecuentes en la población general, el cribado presintomático universal no es factible en estos momentos. Normalmente sólo se recomienda a las personas que se sabe están en riesgo de sufrir la enfermedad, en general debido a antecedentes familiares positivos.

En ocasiones pueden realizarse pruebas genéticas para identificar a las personas que han heredado un gen causante de enfermedad antes de la aparición de los síntomas. Es lo que se denomina *diagnóstico presintomático*.

Implicaciones psicosociales del cribado y el diagnóstico genéticos

El cribado de enfermedades genéticas tiene muchas implicaciones sociales y psicológicas. Es necesario sopesar la carga de ansiedad, el coste y la posible estigmatización que conlleva una prueba positiva con la necesidad de detectar la enfermedad. Con frecuencia, las pruebas de cribado se consideran erróneamente un diagnóstico definitivo. Es necesario hacer hincapié en el concepto de que una prueba de cribado positiva no indica necesariamente la presencia de la enfermedad a quienes se someten a estas pruebas (v. cuadro 13-2).

Los programas de cribado iniciales de portadores de drepanocitosis en la década de 1970 estaban plagados de malentendidos acerca de las implicaciones del estado de portador. En ocasiones, la detección de un portador ocasionaba la cancelación del seguro de salud o la discriminación laboral. Estas experiencias ponen de relieve la necesidad de un asesoramiento genético y una educación pública eficaces. Otros problemas son el derecho a decidir no someterse a la prueba y el potencial de invasión de la privacidad.

Los aspectos sociales, psicológicos y éticos del cribado genético se complicarán a medida que las técnicas más recientes de diagnóstico del DNA sean más accesibles. Por ejemplo, aun cuando se dispone del diagnóstico presintomático de la enfermedad de Huntington, varios estudios han revelado que menos del 20% de las personas en riesgo eligieron esta opción. En gran medida, esto es reflejo del hecho de que en estos momentos no se dispone de ningún tratamiento eficaz para este trastorno. El diagnóstico presintomático del estado de portador de *BRCA1* y *BRCA2* en familias con cáncer de mama y ovárico también ha recibido respuestas similares. En parte, es una reacción al coste de la prueba: debido al gran número de mutaciones diferentes de *BRCA1* o *BRCA2* que pueden causar cáncer de mama, la prueba consiste normalmente en la secuenciación de todos los exones y región promotora de ambos genes, así como de algunas secuencias intrónicas cercanas a cada exón. Se trata de un procedimiento caro. Se sabe que medidas preventivas como la mastectomía y la ovariectomía profilácticas (eliminación de las mamas y los ovarios, respectivamente) reducen en gran medida el riesgo de cáncer, pero no lo eliminan por completo.

En algunas enfermedades genéticas, como los síndromes autosómicos dominantes de cáncer de colon, el diagnóstico precoz puede llevar a una mejor supervivencia gracias a la disponibilidad de tratamientos preventivos eficaces (colectomía o polipectomía para los pólipos de colon precancerosos). Además, muchas personas a riesgo descubrirán que no son portadoras de la enfermedad, lo que les permitirá evitar intervenciones diagnósticas desagradables (y posiblemente peligrosas) como la colonoscopia y la mamografía. Sin embargo, a medida que el cribado de estas enfermedades se hace más común, deben abordarse también los problemas de privacidad y confidencialidad y la necesidad de una comunicación exacta de la información sobre el riesgo.

INSTRUMENTOS MOLECULARES PARA LA DETECCIÓN Y EL DIAGNÓSTICO

Hasta hace poco, el cribado genético solía basarse en análisis del fenotipo de la enfermedad, como el análisis de la β-hexosaminidasa para la enfermedad de Tay-Sachs o el análisis de la creatincinasa para la distrofia muscular de Duchenne. Los avances en la tecnología del DNA han permitido realizar el diagnóstico en el nivel del genotipo. En algunos casos se emplea el análisis de ligamiento para determinar si una persona ha heredado un gen causante de enfermedad, pero en la mayoría de los casos se han desarrollado análisis directos de las mutaciones causantes de enfermedad. En estos momentos el diagnóstico genético en el nivel del DNA está complementando, y en muchos casos suplantando, las pruebas basadas en análisis fenotípicos.

El análisis de ligamiento y el diagnóstico directo de la mutación directa se han empleado en pruebas diagnósticas en familias, para el diagnóstico prenatal de trastornos genéticos y, más recientemente, en el cribado poblacional. Las mejoras tecnológicas y la

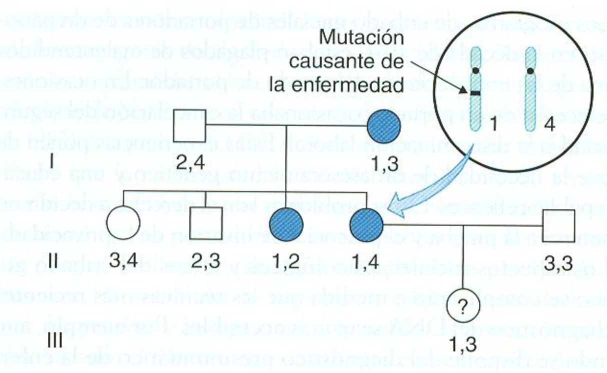


FIGURA 13-2
En esta genealogía para el cáncer de mama autosómico dominante, el análisis de un marcador estrechamente ligado del cromosoma 17 revela que la mutación se encuentra en el mismo cromosoma que el alelo marcador 1 de la madre afectada de la generación II. Esto indica que la hija de la generación III ha heredado el cromosoma que contiene la mutación de su madre y tiene muchas probabilidades de desarrollar un tumor de mama.

mayor demanda de pruebas han llevado a crear laboratorios moleculares clínicos en muchos centros médicos de todo el mundo.

Análisis de ligamiento

Los polimorfismos del DNA (sobre todo los polimorfismos por repeticiones cortas en tándem, STRP) pueden emplearse como marcadores en el análisis de ligamiento, tal como se describe en el capítulo 8. Una vez determinada la fase de ligamiento en una familia, es posible analizar el locus marcador para determinar si una persona en riesgo ha heredado un segmento cromosómico que contiene una mutación causante de enfermedad o un segmento homólogo que contiene un alelo normal (fig. 13-2). Dado que este método utiliza marcadores ligados pero no implica el examen directo de las mutaciones causantes de enfermedad, es una forma de **diagnóstico indirecto**.

El análisis de ligamiento se ha empleado con éxito en el diagnóstico de muchas de las enfermedades genéticas comentadas en este texto. En principio puede utilizarse para diagnosticar cualquier enfermedad que haya sido mapeada genéticamente. Tiene la ventaja de que no es necesario conocer el gen responsable de la enfermedad ni su producto. El marcador sólo nos dice si la persona a riesgo ha heredado la región cromosómica que contiene una mutación causante de enfermedad.

Los inconvenientes de este método son que es necesario realizar la prueba a varios miembros de la familia para determinar la fase de ligamiento; no todos los marcadores son informativos (suficientemente heterocigóticos) en todas las familias (en el cap. 8 se hallará una descripción de las familias no informativas); y puede producirse una recombinación entre el marcador y la mutación causante de enfermedad, lo que introduce una fuente de error diagnóstico.

Como se dijo en el capítulo 8, la utilización de marcadores STRP altamente polimórficos aumentan en gran medida la probabilidad de que un marcador sea informativo en una familia. El grado de información puede aumentarse también empleando múltiples polimorfismos marcadores, todos los cuales están estrechamente ligados al locus patológico. El uso de marcadores a ambos lados del locus de la enfermedad puede alertar al investigador de la presencia de una recombinación.

El análisis de ligamiento, una forma de diagnóstico genético indirecto, emplea marcadores ligados para determinar si una persona ha heredado un cromosoma con un gen patológico de su progenitor. Los inconvenientes de este método son la necesidad de tipar a numerosos miembros de la familia y las posibilidades de recombinación y emparejamientos no informativos.

Análisis directo de mutaciones

A veces la mutación causante de enfermedad altera casualmente una secuencia de reconocimiento de una enzima de restricción. En este caso, la propia mutación crea un polimorfismo del sitio de restricción que puede detectarse después de la digestión con esta enzima. Un ejemplo viene dado por la mutación de la anemia drepanocítica, que altera un sitio de reconocimiento de *Mst*II en el gen de la β-globina (v. cap. 3, fig. 3-18). Dado que el RFLP resultante refleja directamente la mutación causante de enfermedad, el análisis de RFLP en este contexto constituye un ejemplo de **diagnóstico directo** de la enfermedad. El diagnóstico directo tiene la ventaja de que no precisa información de la familia (la mutación se ve directamente en cada individuo), los emparejamientos no informativos no suponen un problema y la recombinación no produce error. (En la tabla 13-5 se resumen las ventajas e inconvenientes del diagnóstico directo e indirecto.) El principal inconveniente del empleo de RFLP para el diagnóstico directo es que sólo el 5% aproximadamente de las mutaciones causantes de enfermedad afectan a sitios de restricción conocidos.

El diagnóstico genético directo se lleva a cabo tipando la mutación causante de la enfermedad. Potencialmente es más exacto que el diagnóstico indirecto y no requiere información de la familia. Pueden emplearse técnicas de RFLP para el diagnóstico directo si la mutación afecta a un sitio de restricción.

Oligonucleótidos específicos de alelos

Si se conoce la secuencia de DNA que rodea a una mutación, puede sintetizarse una sonda de oligonucleótidos que se hibridará (experimentará un emparejamiento de bases complementarias) sólo con la secuencia mutada (estas sondas se denominan con frecuencia **oligonucleótidos específicos de alelos**, o ASO). También se sintetiza una segunda sonda que se hibridará con la secuencia normal de DNA. Se emplean condiciones de hibridación más estrictas para que un emparejamiento erróneo de una base evite la hibridación. El DNA de las personas homocigóti-

TABLA 13-5
Resumen de los atributos del diagnóstico indirecto y directo

Atributo	Diagnóstico indirecto	Diagnóstico directo
Necesidad de información de la familia	Sí	No
Posibilidad de error debido a recombinación	Sí	No
Los marcadores pueden no ser informativos	Sí	No
Una única prueba puede revelar múltiples mutaciones	Sí	No
Debe conocerse la mutación causante de la enfermedad	No	Sí

cas para la mutación sólo se hibrida con los ASO que contienen la secuencia mutada, mientras que el DNA de las personas homocigóticas para la secuencia normal se hibrida con los ASO normales. El DNA de los heterocigotos se hibrida con las dos sondas (fig. 13-3). La longitud de las sondas de ASO, normalmente de unos 18-20 nucleótidos, es fundamental. Las sondas más cortas no serían únicas en el genoma y, por tanto, se hibridarían con múltiples regiones. Las sondas más largas son más difíciles de sintetizar correctamente y podrían hibridarse con la secuencia normal y la secuencia mutada al mismo tiempo.

El método de diagnóstico directo con ASO presenta las mismas ventajas que el diagnóstico directo con RFLP. Cuenta con la ventaja adicional de que no se limita a mutaciones que causan alteraciones de los sitios de restricción. No obstante, requiere que se haya clonado y secuenciado al menos parte del gen patológico. Además, cada mutación causante de enfermedad necesita una sonda de oligonucleótidos distinta. Por esta razón, este método, aunque potente, puede ser complicado o no factible si la enfermedad puede estar causada por un gran número de mutaciones diferentes con una frecuencia baja en la población.

El diagnóstico directo puede realizarse mediante la hibridación del DNA de una persona con sondas de oligonucleótidos específicos de alelos. Este método es factible si se conoce la secuencia de DNA que provoca una enfermedad genética y si el número de mutaciones causantes de enfermedad es limitado.

Son ejemplos de enfermedades causadas por un número limitado de mutaciones la drepanocitosis y la deficiencia de α_1-antitripsina (comentario clínico 13-3). Aunque se han identificado más de 1.500 mutaciones causantes de fibrosis quística, las 25 más comunes representan la gran mayoría de las mutaciones en muchas poblaciones (v. comentario clínico 13-2). Así, el diagnóstico directo sólo puede emplearse para identificar a la mayor parte de los portadores homocigóticos y heterocigóticos

GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG Sonda normal
CAC GTG GAC TGA GGA CTC CTC Secuencia de la β-globina normal (hebra de sentido erróneo)

GTG CAC CTG ACT CCT GTG GAG Sonda con la mutación
CAC GTG GAC TGA GGA CAC CTC Mutación de sentido erróneo en la secuencia de la β-globina
Mutación de sentido erróneo

A

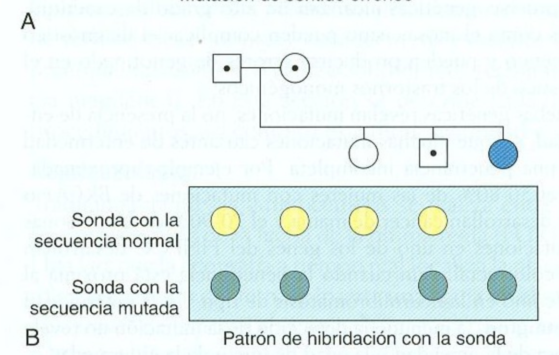


FIGURA 13-3
A, Se construye una sonda de oligonucleótidos específicos de alelos (ASO) de 21 pb *(amarillo)* para que experimente hibridación complementaria únicamente con la secuencia de la β-globina normal, y otra sonda de ASO *(verde)* para que experimente hibridación complementaria únicamente con la secuencia de la β-globina que contiene una mutación de sentido erróneo causante de una sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 del polipéptido de la β-globina (v. cap. 3), lo que provoca drepanocitosis en los homocigotos. **B**, En esta familia, ambos progenitores son portadores heterocigóticos de la mutación de sentido erróneo, por lo que su DNA se hibrida con las dos sondas de ASO. El primer descendiente de sexo femenino tiene un genotipo normal homocigótico, el segundo descendiente es un heterocigoto y el tercero es un homocigoto afectado. Para detectar estos patrones de hibridación con ASO pueden emplearse varios métodos, incluyendo las micromatrices (v. cap. 3).

COMENTARIO CLÍNICO 13-3
Diagnóstico genético de la deficiencia de α_1-antitripsina

La deficiencia hereditaria de la α_1-antitripsina (α_1-AT) es uno de los trastornos autosómicos recesivos más frecuentes en las personas de raza blanca y afecta aproximadamente a 1 de cada 2.000-5.000 individuos. La α_1-AT, que se sintetiza principalmente en el hígado, es un inhibidor de la serinproteasa. Como su nombre indica, se une a la tripsina. Sin embargo, la α_1-AT se fija con mucha más fuerza a la elastasa de neutrófilos, una proteasa producida por neutrófilos (un tipo de leucocito) en respuesta a infecciones y sustancias irritantes. Desempeña su papel de unión e inhibidor principalmente en el aparato respiratorio bajo, donde evita que la elastasa de neutrófilos digiera los tabiques alveolares del pulmón.

Las personas con menos del 10-15% del valor normal de la actividad de la α_1-AT experimentan daños pulmonares significativos y normalmente desarrollan enfisema en la década de los 30, 40 o 50. Además, al menos un 10% desarrollan cirrosis hepática como consecuencia de la acumulación de moléculas variantes de α_1-AT en el hígado. La deficiencia de α_1-AT representa casi el 20% de la totalidad de las cirrosis hepáticas no alcohólicas en Estados Unidos. Los consumidores de cigarrillos con deficiencia de α_1-AT desarrollan enfisema mucho antes que los no fumadores, porque el humo de cigarrillo irrita el tejido pulmonar, aumentando la secreción de elastasa de neutrófilos. Al mismo tiempo, inactiva la α_1-AT, por lo que también hay una menor inhibición de la elastasa. Un estudio puso de manifiesto que la mediana de la edad de los no fumadores con deficiencia de α_1-AT era de 62 años, mientras que en los fumadores con esta enfermedad se situaba en los 40 años. La combinación del consumo de cigarrillos (un factor ambiental) y una mutación de α_1-AT (un factor genético) produce una enfermedad más grave que cualquiera de estos factores por sí solo; así, constituye un ejemplo de interacción gen-ambiente.

Habitualmente, para detectar la deficiencia de α_1-AT se empieza con una forma de electroforesis de proteínas, que es barata y está disponible de manera generalizada. La identificación de *SERPINA1,* el gen que codifica la α_1-AT, permitió las pruebas directas del DNA. Se han identificado más de 100 mutaciones de *SERPINA1*, pero sólo una de ellas, una mutación de sentido erróneo que produce el alelo *Z*, es frecuente y clínicamente significativa. El 95% de los casos de deficiencia de α_1-AT son homocigóticos para este alelo. Dos amplios estudios han indicado que el riesgo de desarrollar enfisema en los homocigotos para *ZZ* es del 70% en los no fumadores y del 90% en los fumadores. Dado que la gran mayoría de los casos de α_1-AT están causados por una única mutación, es posible diagnosticar la enfermedad eficazmente mediante el uso de sondas de ASO. Una segunda mutación, denominada *S*, es menos frecuente y reviste menor gravedad, pero también puede detectarse con hibridación con sonda. Las pruebas con ASO suponen un método rápido y sensible (sensibilidad > 95%) para detectar las mutaciones que causan esta importante enfermedad.

CUADRO 13-3
Limitaciones de las pruebas genéticas

Aunque las pruebas genéticas ofrecen muchas ventajas, también hay que tener en cuenta sus limitaciones. Estas limitaciones pueden resumirse como sigue:

- Ninguna prueba genética es 100% exacta. Aunque la mayoría de las pruebas genéticas alcanzan un alto grado de exactitud, factores como el mosaicismo pueden complicar el diagnóstico citogenético y pueden producirse errores de genotipado en el diagnóstico de los trastornos monogénicos.
- Las pruebas genéticas revelan mutaciones, no la presencia de enfermedad, porque muchas mutaciones causantes de enfermedad tienen una penetrancia incompleta. Por ejemplo, aproximadamente el 50-80% de las mujeres con mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2* desarrollan cáncer de mama y el 70-90% de las personas con mutaciones en uno de los genes del HNPCC desarrollan cáncer colorrectal. Aun cuando la penetrancia está próxima al 100% (como en la neurofibromatosis de tipo 1 o la enfermedad de Huntington), a menudo la detección de la mutación no revela gran cosa de la gravedad o la edad de inicio de la enfermedad.
- Las pruebas genéticas podrían no detectar todas las mutaciones que pueden causar una enfermedad. Aun en ausencia de errores de genotipado o secuenciación, muchas pruebas genéticas carecen de sensibilidad. Por ejemplo, los paneles utilizados comúnmente para detectar mutaciones causantes de fibrosis quística suelen tener una sensibilidad inferior al 90% para detectar los homocigotos (v. comentario clínico 13.2). Cuando hay un gran número de mutaciones distintas que pueden producir una enfermedad genética (p. ej., neurofibromatosis, cáncer de mama autosómico dominante, síndrome de Marfan), podría no ser factible detectar todas las mutaciones posibles. En este caso, el análisis de los marcadores ligados puede ofrecer una exactitud diagnóstica adicional si múltiples miembros de la familia están afectados. Otros factores que pueden reducir la exactitud son la heterogeneidad de locus y la presencia de fenocopias.
- Las pruebas genéticas pueden suscitar complejas consideraciones éticas y sociales. Los resultados de una prueba genética podrían llevar a la estigmatización o la discriminación por empleadores o compañías aseguradoras. No se dispone de tratamiento eficaz para algunas enfermedades genéticas (p. ej., enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer familiar), lo que reduce la utilidad del diagnóstico precoz mediante pruebas genéticas. Dado que las familias tienen genes en común, los resultados de una prueba genética podrían afectar no sólo a la persona estudiada, sino también a otros miembros de la familia (que podrían no desear conocer su riesgo de sufrir la enfermedad genética). Éstas y otras cuestiones éticas y sociales se analizan en más detalle en el capítulo 15.

de fibrosis quística. También es posible el diagnóstico prenatal. El diagnóstico directo, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la técnica de Southern, puede emplearse también para detectar deleciones o duplicaciones (p. ej., las del gen de la distrofina que causan la mayoría de los casos de distrofia muscular de Duchenne). En la actualidad se dispone de pruebas genéticas clínicas para las más de 1.500 enfermedades genéticas, incluyendo la práctica totalidad de los trastornos monogénicos descritos en este manual. A pesar de su amplia disponibilidad, debe tenerse en cuenta que las pruebas genéticas, como todas las intervenciones, tienen varias limitaciones (cuadro 13-3).

Otros métodos de diagnóstico directo

El método de los ASO (v. fig. 13-3) se utiliza con frecuencia para detectar mutaciones directas. Hay muchas otras técnicas que también pueden emplearse para detectar mutaciones, incluyendo algunas de las descritas en el capítulo 3 (p. ej., secuenciación directa, segmentación de emparejamientos erróneos de DNA y MLPA). Las micromatrices o *microarrays* (chips de DNA, también descritos en el cap. 3) se utilizan ahora ampliamente para detectar mutaciones a gran escala. Las micromatrices tienen numerosas propiedades convenientes, incluyendo la miniaturización y el procesamiento computarizado automático. Pueden diseñarse para analizar grandes cantidades de variantes de secuencias (incluyendo mutaciones causantes de enfermedad) en un único análisis rápido (cuadro 13-4). Por ejemplo, una micromatriz contiene miles de sondas de oligonucleótidos que se hibridan con grandes cantidades de posibles variantes de secuencias en los genes *CYP2D6* y *CYP2C19*. Los productos de estos genes influyen en el metabolismo de aproximadamente el 25% de los fármacos con receta, y el análisis de su variación podría predecir cómo responderán a los mismos los pacientes individuales.

La **espectrometría de masas**, un método de uso común en la química, también se está estudiando como instrumento para detectar mutaciones con rapidez. Esta técnica detecta diferencias diminutas en la masa de moléculas de DNA amplificadas mediante PCR, que representan variaciones de la secuencia de DNA. La espectrometría de masas, que ofrece las ventajas de una alta velocidad y una gran exactitud, se ha utilizado, por ejemplo, para detectar mutaciones de los genes *CFTR* y *APOE*.

Otra forma de espectrometría de masas, la **espectrometría de masas en tándem**, se emplea cada vez más para cribar en los recién nacidos variantes proteínicas que indican trastornos de los aminoácidos (p. ej., PKU, tirosinemia, homocistinuria), trastornos de los ácidos orgánicos y trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (p. ej., deficiencias de MCAD y LCHAD; v. cap. 7 y v. un punto anterior de este capítulo). Este método empieza con una muestra de material extraída de una gota de sangre seca, que se analiza con dos espectrómetros de masas. El primero separa las moléculas ionizadas según su masa y las moléculas se fragmentan. El segundo evalúa la masa y la carga de estos fragmentos, lo que permite a un ordenador generar un perfil molecular de la muestra. La espectrometría de masas en tándem es muy exacta y muy rápida: puede cribar más de dos decenas de trastornos en aproximadamente dos minutos.

Los nuevos métodos de detección directa de mutaciones, incluyendo el uso de micromatrices (o *microarrays*) y espectrometría de masas, han incrementado de manera considerable la velocidad y la exactitud del diagnóstico genético. La espectrometría de masas en tándem puede emplearse para buscar variantes proteicas que son características de varios trastornos neonatales y constituye, por tanto, un útil instrumento de cribado.

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE TRASTORNOS GENÉTICOS Y ANOMALÍAS CONGÉNITAS

El **diagnóstico prenatal** es uno de los principales centros de interés de las pruebas genéticas y varias áreas tecnológicas importantes han evolucionado para ofrecer este servicio. El objetivo

CUADRO 13-4
Pruebas genéticas directas al consumidor

Varias compañías privadas ofrecen pruebas genéticas basadas en micromatrices directamente al consumidor. Normalmente, el cliente recoge y envía un frotis bucal o un enjuague. Se extrae el DNA de la muestra y se hibrida con una micromatriz en la que pueden buscarse al mismo tiempo un gran número de variantes del DNA, incluyendo algunas de las variantes asociadas, por ejemplo: a fibrosis quística; hemocromatosis; degeneración macular asociada a la edad; diabetes de tipo 1; diabetes de tipo 2; psoriasis, y cáncer de mama, próstata y colorrectal. Se informa al cliente de los resultados y se le da información explicativa para ayudarlo a interpretarlos. En algunos casos se dispone de asesoramiento genético. El coste de esta intervención suele oscilar entre cientos y miles de dólares.

Este tipo de pruebas, denominadas a veces «genómica recreativa», tienen un atractivo comprensible. Muchas personas quieren saber más de sus genomas y de cómo la variación del DNA podría afectar a su salud. Probablemente, muchas de ellas presentarán los resultados a sus médicos de atención primaria a la espera de explicaciones e incluso predicciones. Hay que tener en cuenta varias consideraciones importantes.

Para la mayoría de los trastornos patológicos, estas pruebas tienen una sensibilidad y especificidad relativamente bajas. Un resultado positivo rara vez predice la enfermedad con precisión (v. cuadro 13-3) y un resultado negativo no debe inducir una falsa sensación de seguridad. Para la mayoría de las enfermedades multifactoriales comunes no se han identificado aún la mayoría de las variantes genéticas responsables, y, como se dice en el capítulo 12, normalmente los factores no genéticos desempeñan un papel importante en la etiología de la enfermedad. El relativo aumento del riesgo de sufrir una enfermedad asociado a la mayoría de las variantes es bastante pequeño, del orden de unos pocos puntos porcentuales. En general, estas estimaciones del riesgo se basan en poblaciones específicas, normalmente europeos o norteamericanos de ascendencia europea, y podrían no aplicarse con exactitud a los miembros de otras poblaciones. Los resultados conllevan un potencial de malentendidos considerable y muchos de los problemas descritos en el cuadro 13-3 (estigmatización, posible pérdida de la privacidad) se aplican a las pruebas directas al consumidor. Por estas razones, este tipo de pruebas genéticas deben observarse con una cautela considerable.

principal del diagnóstico prenatal es ofrecer información a las familias en riesgo para que puedan tomar decisiones informadas durante el embarazo. Los posibles beneficios de las pruebas prenatales consisten en que permiten tranquilizar a las familias en riesgo cuando el resultado es normal; ofrecen información sobre el riesgo a parejas que, sin esta información, decidirían no iniciar un embarazo; permiten a las parejas prepararse psicológicamente para el nacimiento de un bebé afectado; ayuda al profesional sanitario a planificar el parto, el tratamiento y la atención del niño cuando se diagnostica una enfermedad en el feto, y además ofrece información sobre el riesgo a las parejas que tienen la opción de interrumpir el embarazo.

Teniendo en cuenta la controversia que suscita la interrupción del embarazo, debe subrayarse que la gran mayoría de los diagnósticos prenatales arrojan un resultado normal. Así, la mayoría de las familias se sienten tranquilizadas y sólo una pequeña minoría se enfrenta al problema de considerar una interrupción del embarazo.

Tanto el cribado como las pruebas diagnósticas pueden llevarse a cabo antes del nacimiento. Un ejemplo de prueba de cribado poblacional es el análisis del suero materno a las 15 semanas de gestación para detectar valores elevados o recudidos de α-fetoproteína (AFP) y otros componentes séricos indicativos de un embarazo anormal. Un resultado positivo identifica al subgrupo que debe someterse a nuevas pruebas para detectar síndromes de aneuploidía o defectos del tubo neural (DTN o NTD, del inglés *neural tube defects*). Una **amniocentesis** posterior (la extracción de líquido amniótico durante el embarazo) representaría una prueba diagnóstica más exacta y específica. Los métodos de diagnóstico prenatal pueden dividirse en dos tipos principales: análisis de los tejidos fetales (amniocentesis, muestreo de vellosidades coriónicas, cordocentesis y diagnóstico genético preimplantacional) y visualización del feto (ecografía, resonancia magnética). En esta sección se describe cada uno de estos procedimientos, así como su exactitud, seguridad y viabilidad.

Amniocentesis

Tradicionalmente, la amniocentesis se realiza entre las 15 o 17 semanas después de la fecha de la última regla (FUR) de la mujer. Una vez que la ecografía a tiempo real localiza la placenta y determina la posición del feto, se inserta una aguja en el saco amniótico a través de la pared abdominal (fig. 13-4). Se extraen entre 20 y 30 ml de líquido amniótico; este líquido contiene células vivas **(amniocitos)** del feto. Los amniocitos se cultivan para aumentar su número (un procedimiento que requiere hasta 7 días) y los amniocitos cultivados se someten a pruebas citogenéticas estándar. Además, pueden cultivarse células para análisis bioquímicos o diagnóstico basado en el DNA de cualquier enfermedad genética de la que se dispongan pruebas diagnósticas. Normalmente, los resultados de las pruebas citogenéticas están disponibles en 10 o 12 días. Dado que la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) puede realizarse con un número pequeño de amniocitos no cultivados, ésta puede ofrecer un indicio de aneuploidía fetal en sólo 1 o 2 días. Si el resultado de la FISH es positivo, se recomienda un diagnóstico confirmatorio posterior mediante métodos citogenéticos rutinarios. Las indicaciones para el diagnóstico prenatal mediante amniocentesis se enumeran en el cuadro 13-5.

La amniocentesis también se emplea para medir la AFP, una proteína fetal producida inicialmente por el saco vitelino y luego por el hígado fetal. El valor de AFP aumenta normalmente en el líquido amniótico hasta las 10-14 semanas de gestación y luego disminuye a un ritmo constante. La AFP del líquido amniótico es significativamente superior en los embarazos en los que el feto tiene un DTN. Cuando se emplea un análisis de la AFP con ecografía (v. más adelante) en el segundo trimestre, puede identificarse a más del 98% de los fetos con espina bífida abierta y a la práctica totalidad de los anencefálicos. En general, en las mujeres que se someten a amniocentesis para un análisis citogenético, también se mide la concentración de AFP del líquido amniótico.

Además de un DTN fetal, hay otras causas de AFP elevada (o aparentemente elevada) en el líquido amniótico. Entre ellas se encuentran la infraestimación de la edad gestacional, la muerte fetal, la presencia de gemelos, la contaminación de la sangre y varias malformaciones específicas (p. ej., onfalocele o gastrosquisis, que son defectos de la pared abdominal). Normalmente, una ecografía dirigida puede distinguir entre estas alternativas.

La seguridad y exactitud de la amniocentesis se han demostrado en amplios estudios en colaboración. El riesgo de complicaciones maternas es muy bajo. Aproximadamente el 1% de las madres sufren pérdida de líquido transitoria y las infecciones maternas son muy raras. El riesgo más preocupante es la pérdida fetal. La amniocentesis incrementa el riesgo de pérdida fetal en no más de un 0,5% respecto al riesgo normal

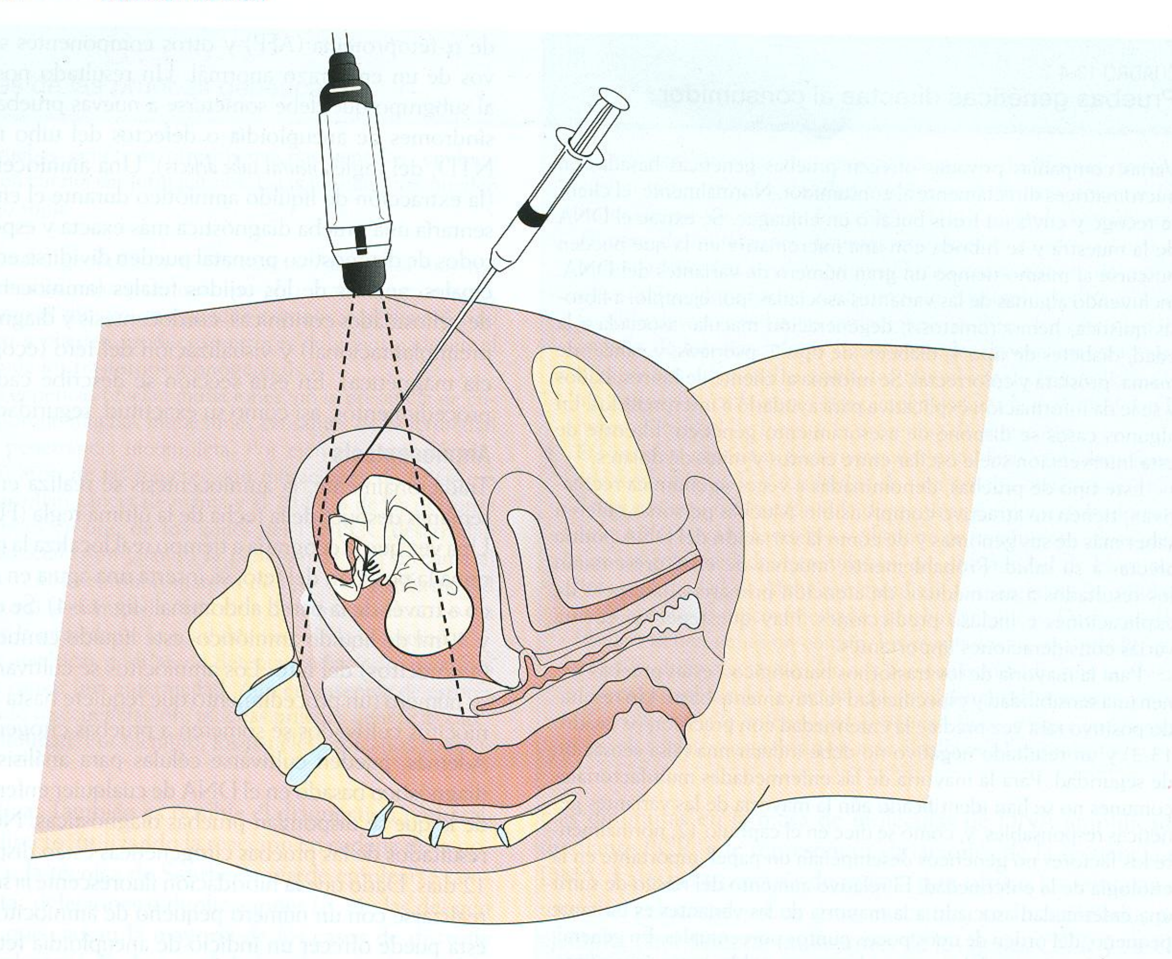


FIGURA 13-4
Ilustración esquemática de una amniocentesis, en la que se extraen de 20 a 30 ml de líquido amniótico por vía transabdominal (con guía ecográfica), normalmente a las 15-17 semanas de gestación.

CUADRO 13-5
Indicaciones para el diagnóstico prenatal con amniocentesis

Edad materna > 35 años
Hijo previo con anomalía cromosómica
Antecedentes de anomalía cromosómica estructural en un progenitor
Antecedentes familiares de anomalía genética diagnosticable mediante análisis bioquímico o del DNA
Riesgo elevado de defecto del tubo neural debido a antecedentes familiares positivos

a las 15-17 semanas de la FUR (esto es, si el riesgo de pérdida del embarazo a las 17 semanas fuera del 3% en las madres que no se someten a amniocentesis, éste aumentaría hasta el 3,5% en las que se someten a la intervención). Es necesario sopesar el riesgo de pérdida fetal con la probabilidad de que el feto sufra un trastorno diagnosticable (comentario clínico 13-4).

Aunque la amniocentesis ofrece resultados muy exactos, el mosaicismo cromosómico puede llevar a un diagnóstico incorrecto. El mosaicismo más evidente está causado por la generación de un cromosoma adicional durante el cultivo de células *in vitro* y se denomina **pseudomosaicismo**. Puede distinguirse con facilidad del verdadero mosaicismo si se emplean técnicas en las que todas las células de una colonia descienden de una única célula fetal. Si sólo algunas células de la colonia tienen el cromosoma adicional, se da por supuesto que hay pseudomosaicismo. En cambio, si se visualiza una aneuploidía uniforme en todas las células de múltiples colonias, se diagnostica mosaicismo fetal. El mosaicismo fetal (que en general es un trastorno infrecuente) puede confirmarse obteniendo una muestra de sangre fetal, tal como se describe más adelante.

Algunos centros han evaluado la amniocentesis realizada en un momento anterior del embarazo, unas 12 o 14 semanas después de la FUR. Dado que en ese momento hay menos líquido amniótico, el riesgo de pérdida o daño fetal puede ser más elevado. Varias evaluaciones a gran escala han indicado tasas significativamente superiores de pérdida fetal en la amniocentesis temprana y algunos estudios han revelado tasas elevadas de anomalías congénitas específicas (en concreto, pie zambo).

La amniocentesis, la extracción de líquido amniótico durante el embarazo, se realiza unas 16 semanas después de la FUR y se emplea para diagnosticar numerosas enfermedades genéticas. El valor de α-fetoproteína amniótica es elevado cuando el feto tiene un defecto del tubo neural y representa una prueba prenatal fiable para este trastorno. La tasa de pérdida fetal atribuible a este procedimiento es aproximadamente 1/200 veces más elevada que el riesgo normal. La amniocentesis también puede llevarse a cabo en un momento anterior del embarazo; algunos estudios indican una tasa más elevada de pérdida fetal después de amniocentesis realizadas en etapas más tempranas.

COMENTARIO CLÍNICO 13-4
La decisión de la amniocentesis

Cuando el cribado cuádruple identifica un riesgo de anomalía fetal superior a 1/500, es frecuente que la mujer embarazada considere la posibilidad de la amniocentesis. Varios factores influyen en el proceso de toma de la decisión. En primer lugar está la estimación cuantitativa del riesgo, determinada por el resultado del cribado, de síndrome de Down y otros trastornos cromosómicos. El segundo factor viene dado por el riesgo de pérdida fetal por el procedimiento (alrededor del 0,5% más de lo normal). La tercera cuestión es el coste de una amniocentesis con ecografía y análisis citogenético, que normalmente representa unos 2.000 $. Es necesario sopesar estos factores en términos de sus costes y beneficios relativos para la mujer y su familia.

Cuando esta decisión se examina en mayor profundidad, a menudo surgen otras consideraciones. Si una mujer ha sufrido abortos previos, el 0,5% de riesgo de pérdida fetal puede tener un peso mayor. Además, la importancia de tener un hijo con discapacidades puede percibirse de manera diferente en cada familia. Algunas parejas se sienten incómodas con la cantidad de tiempo que transcurre antes de disponer de los resultados de la prueba (normalmente, 10-12 días). Es necesario reconocer y validar esta incomodidad. La posibilidad de un resultado ambiguo (p. ej., mosaicismo) también debe tenerse en cuenta. Por último, es importante para el clínico especificar que una amniocentesis normalmente sólo detecta una clase concreta de trastornos (esto es, anomalías cromosómicas y defectos del tubo neural) y no la totalidad de las anomalías congénitas y trastornos genéticos.

Muestreo de vellosidades coriónicas

El muestreo de vellosidades coriónicas o biopsia corial (BC o CVS, del inglés *corionic villi sampling*) se realiza aspirando tejido trofoblástico fetal (vellosidades coriónicas) con un procedimiento transcervical o transabdominal (fig. 13-5). Dado que normalmente se realiza a las 10 u 11 semanas después de la FUR, la BC tiene la ventaja de ofrecer un diagnóstico en un momento del embarazo mucho más temprano que la amniocentesis del segundo trimestre. Esto puede ser importante para las parejas que consideran la opción de interrumpir el embarazo.

El cultivo celular (como en la amniocentesis) y el análisis directo de los trofoblastos que se dividen con rapidez puede ofrecer material para un análisis citogenético. Cuando se obtienen con éxito vellosidades coriónicas, la BC ofrece resultados diagnósticos en más del 99% de los casos. El **mosaicismo confinado a la placenta** (mosaicismo en la placenta pero no en el feto en sí) se observa en aproximadamente el 1-2% de los casos en los que se lleva a cabo el análisis directo del material de las vellosidades. Esto puede confundir el diagnóstico, porque el mosaicismo observado en el material placentario (vellosidades) no está presente en el feto. Normalmente este problema puede resolverse mediante una amniocentesis de seguimiento. Un inconveniente de la BC es que no es posible medir la AFP del líquido amniótico. Las mujeres que se someten a BC pueden medir el valor de la AFP sérica 15 o 16 semanas después de la FUR para detectar DTN.

En general, la BC, como la amniocentesis, es una intervención inocua. Varios estudios en colaboración revelaron una tasa de pérdida fetal posterior a BC aproximadamente de un 1-1,5% superior a la tasa normal, en comparación con el 0,5% de la amniocentesis. Los factores que incrementan el riesgo

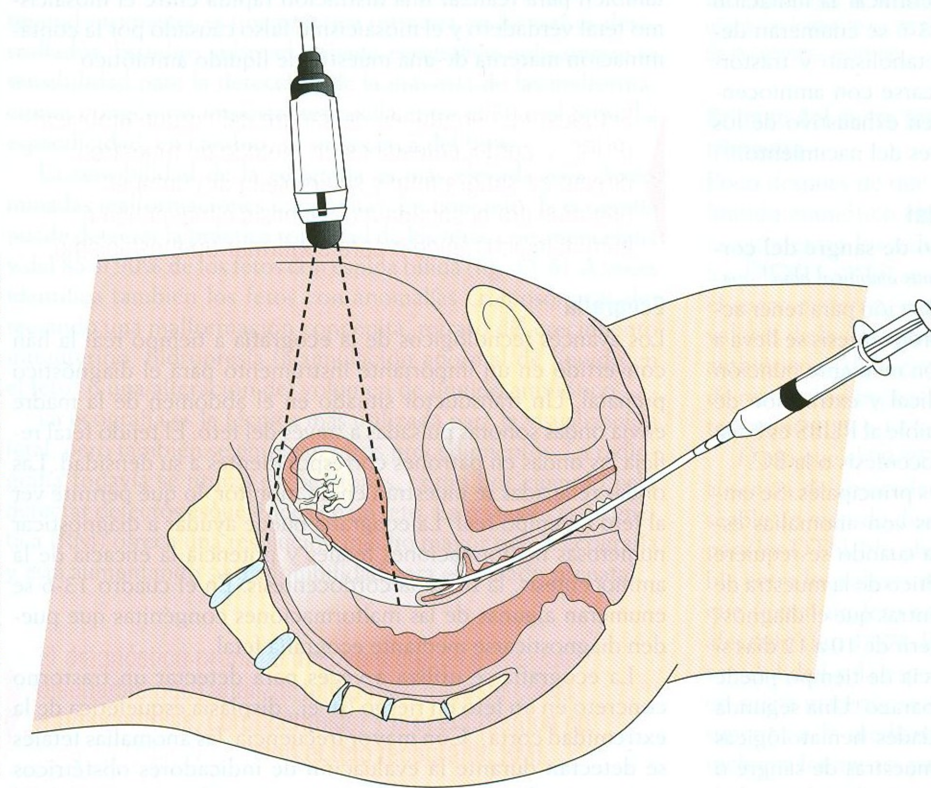


FIGURA 13-5
Ilustración esquemática de una intervención de muestreo de vellosidades coriónicas o biopsia corial (BC) transcervical. Con la guía ecográfica, se inserta un catéter y se aspiran varios miligramos de tejido de las vellosidades.

de pérdida fetal son la falta de experiencia en la intervención y el aumento del número de punciones transcervicales empleadas para obtener la muestra. En manos experimentadas, las intervenciones transcervicales y transabdominales parecen suponer unos grados de riesgo similares.

Algunos estudios han indicado que la BC puede aumentar el riesgo de deficiencias en las extremidades. Aunque otros investigadores no han corroborado este resultado, la aparente asociación ha sido fuente de inquietud porque el mecanismo propuesto (agresión vascular que provoca hipoperfusión de la extremidad) es biológicamente plausible. El riesgo es mayor cuando la BC se realiza antes de 10 semanas después de la FUR y desciende a sólo uno por varios miles cuando se lleva a cabo 10 u 11 semanas después de la FUR. En consecuencia, muchos profesionales desaconsejan la BC antes de 10 semanas después de la FUR.

El muestreo de vellosidades coriónicas o biopsia corial (BC) se realiza antes que la amniocentesis (10 u 11 semanas después de la FUR) mediante una intervención transcervical o transabdominal. El riesgo de pérdida fetal atribuible a BC se sitúa aproximadamente en el 1-1,5%. El mosaicismo confinado a la placenta puede confundir el diagnóstico. Hay ciertos indicios de que la BC puede aumentar el riesgo de deficiencias en las extremidades; este riesgo es especialmente elevado cuando la intervención se lleva a cabo antes de 10 semanas después de la FUR.

Las anomalías congénitas del metabolismo (v. cap. 7), que normalmente son enfermedades autosómicas recesivas o ligadas al cromosoma X, pueden diagnosticarse antes del nacimiento mediante amniocentesis o BC si la anomalía concreta se expresa en los amniocitos o el tejido trofoblástico. También pueden diagnosticarse en el período prenatal mediante métodos basados en el DNA, si es posible identificar la mutación causante de la enfermedad. En la tabla 13-6 se enumeran determinadas anomalías congénitas del metabolismo y trastornos monogénicos que pueden diagnosticarse con amniocentesis o BC. Weaber (1999) da un resumen exhaustivo de los trastornos que pueden diagnosticarse antes del nacimiento.

Otros métodos de muestreo de tejido fetal

La **cordocentesis**, o **muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical** (PUBS, del inglés *percutaneous umbilical blood sampling*), se ha convertido en el método de elección para tener acceso a la sangre fetal. Normalmente, la cordocentesis se lleva a cabo después de la semana 16 de gestación mediante punción guiada por ecografía en el cordón umbilical y extracción de sangre fetal. La tasa de pérdida fetal atribuible al PUBS es baja, pero ligeramente superior a la de la amniocentesis o la BC.

La cordocentesis tiene tres aplicaciones principales. Se emplea para el análisis citogenético de fetos con anomalías estructurales detectadas mediante ecografía cuando se requiere un diagnóstico rápido. El análisis citogenético de la muestra de sangre fetal se completa en 2 o 3 días, mientras que el diagnóstico posterior a amniocentesis puede requerir de 10 a 12 días si hay que cultivar amniocitos. Esta diferencia de tiempo puede ser crítica en las etapas avanzadas del embarazo. Una segunda aplicación es el diagnóstico de enfermedades hematológicas que se analizan con especial eficacia en muestras de sangre o el diagnóstico de trastornos inmunitarios como la enfermedad granulomatosa crónica (v. cap. 9). La cordocentesis se emplea también para realizar una distinción rápida entre el mosaicismo fetal verdadero y el mosaicismo falso causado por la contaminación materna de una muestra de líquido amniótico.

TABLA 13-6
Anomalías congénitas del metabolismo selectas que pueden diagnosticarse mediante amniocentesis y/o muestreo de vellosidades coriónicas

Enfermedad	Enzima medible
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos o los ácidos orgánicos	
Enfermedad del jarabe de arce	Descarboxilasa cetoácida de cadena ramificada
Acidemia metilmalónica	Metilmalonil-coenzima A-mutasa
Deficiencia múltiple de carboxilasas	Carboxilasa con respuesta a la biotina
Trastorno del metabolismo de los carbohidratos	
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno, tipo 2	Glucosidasa α
Galactosemia	Galactosa-1-uridiltransferasa
Trastornos de las enzimas lisosómicas	
Gangliosidosis (todos los tipos)	β-Galactosidasa
Mucopolisacaridosis (todos los tipos)	Enzima específica de la enfermedad (v. cap. 7)
Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa A
Trastornos del metabolismo de las purinas y las pirimidinas	
Síndrome de Lesch-Nyhan	Hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa
Trastornos del metabolismo peroxisómico	
Síndrome de Zellweger	Ácidos grasos de cadena larga

El muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical (PUBS, o cordocentesis) es un método de muestreo directo de sangre fetal y se emplea para obtener una muestra destinada a un análisis citogenético o hematológico rápido o para confirmar un mosaicismo.

Ecografía

Los avances tecnológicos de la **ecografía** a tiempo real la han convertido en un importante instrumento para el diagnóstico prenatal. Un transductor situado en el abdomen de la madre envía ondas sonoras pulsadas a través del feto. El tejido fetal refleja las ondas en patrones correspondientes a su densidad. Las ondas reflejadas se muestran en un monitor, lo que permite ver al feto a tiempo real. La ecografía puede ayudar a diagnosticar numerosas malformaciones fetales y potencia la eficacia de la amniocentesis, la BC y la cordocentesis. En el cuadro 13-6 se enumeran algunas de las malformaciones congénitas que pueden diagnosticarse mediante ecografía fetal.

La ecografía se utiliza a veces para detectar un trastorno concreto en un feto en riesgo (p. ej., displasia esquelética de la extremidad corta). Con mayor frecuencia, las anomalías fetales se detectan durante la evaluación de indicadores obstétricos como una edad gestacional incierta, un mal crecimiento fetal

CUADRO 13-6
Trastornos selectos diagnosticados mediante ecografía en el segundo trimestre*

SÍNDROME
Hidropresía
Oligohidramnios
Polihidramnios
Crecimiento intrauterino retardado

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Anencefalia
Encefalocele
Holoprosencefalia
Hidrocefalia

TÓRAX
Cardiopatía congénita
Hernia diafragmática

ABDOMEN, PELVIS
Atresias gastrointestinales
Gastrosquisis
Onfalocele
Agenesia renal
Quistes renales
Hidronefrosis

SISTEMA ESQUELÉTICO
Defectos por reducción de las extremidades
Numerosas condrodistrofias, incluyendo displasia tanatofórica y osteogénesis imperfecta

CRANEOFACIAL
Labio leporino

**La tasa de detección varía según el trastorno.*

o anomalías del líquido amniótico. El cribado ecográfico del segundo trimestre es una práctica rutinaria en los países desarrollados. Estudios sobre el cribado ecográfico indican que su sensibilidad para la detección de la mayoría de las malformaciones congénitas importantes oscila entre el 30 y el 50%. La especificidad, en cambio, se sitúa cerca del 99%.

La sensibilidad de la ecografía es más elevada para determinadas malformaciones congénitas. En concreto, la ecografía puede detectar la práctica totalidad de los fetos con anencefalia y del 85 al 90% de los fetos con espina bífida (fig. 13-6). A veces identifica también los fetos con anomalías cromosómicas detectando una malformación congénita, retraso del crecimiento intrauterino, hidropresía (acumulación anormal de líquido en el feto) o una alteración del volumen de líquido amniótico.

La ecografía es la técnica más utilizada para la visualización fetal, pero también se emplean otros procedimientos. La radiografía todavía se utiliza en ocasiones, como por ejemplo para detectar defectos esqueléticos en un feto. La resonancia magnética (RM) ofrece una resolución mucho mayor que la ecografía y está aumentando su disponibilidad para el cribado prenatal.

El diagnóstico prenatal incluye técnicas invasivas diseñadas para analizar tejido fetal (biopsia corial, amniocentesis, cordocentesis) y procedimientos no invasivos que visualizan el feto (ecografía, RM).

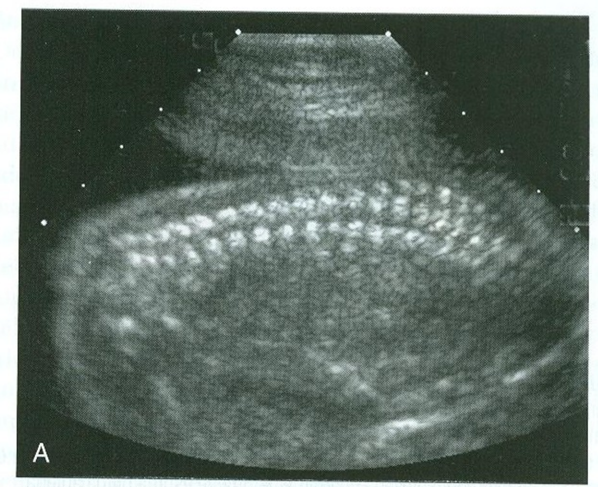




FIGURA 13-6
A, Fotografía de un resultado ecográfico que revela un feto con columna vertebral normal. **B**, Resultado ecográfico de un feto con mielomeningocele, visible en forma de sacos llenos de líquido *(flechas)* situados hacia la base de la columna vertebral.

Cribado del suero materno en el primer y el segundo trimestre

Poco después de que se conociera el vínculo entre la AFP del líquido amniótico elevada y los DTN, se identificó una asociación entre los valores de **AFP sérica materna** (MSAFP) y los DTN. La AFP se difunde por las membranas fetales hasta el suero materno, por lo que existe una correlación entre los valores de la AFP en suero materno y los de la AFP del líquido amniótico. Así, es posible medir la AFP del líquido amniótico de manera no invasiva obteniendo una muestra de sangre materna entre 15 y 17 semanas después de la FUR.

Dado que el 90-95% de los nacimientos con DTN se dan en ausencia de antecedentes familiares del trastorno, es muy deseable un método de cribado poblacional inocuo y no invasivo para los DTN. No obstante, existe una coincidencia considerable entre los valores de la AFP en suero materno en las mujeres que tienen un feto con un DTN y las que tienen un feto no afectado (fig. 13-7). Por tanto, es necesario tener en cuenta la sensibilidad y la especificidad. En general, el valor de la AFP en suero materno se considera elevado si es de 2 a 2,5 veces superior a la mediana del valor normal (en estos cálculos se incluyen los ajustes para el peso materno, la presencia de diabe-

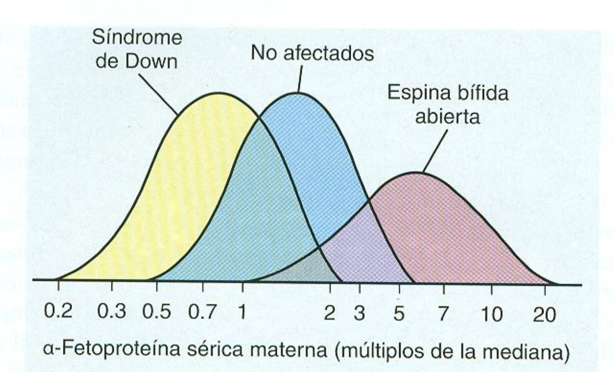


FIGURA 13-7
Valores de α-fetoproteína sérica materna (MSAFP) en madres con fetos normales y en madres con fetos con síndrome de Down y espina bífida. La AFP en suero materno está un tanto reducida cuando el feto tiene síndrome de Down y sustancialmente elevada cuando el feto tiene espina bífida abierta.
(De Milunsky A. Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment. 4.ª ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1998.)

tes mellitus y la ascendencia). En torno al 1-2% de las mujeres embarazadas muestran valores de la AFP en suero materno por encima del valor de corte. Después de ajustar para edad gestacional avanzada, muerte fetal y presencia de gemelos, aproximadamente 1 de cada 15 de ellas tiene una AFP elevada en el líquido amniótico. Así, el valor predictivo positivo de la prueba de cribado de la AFP en suero materno es bastante bajo, del 6% (1/15) aproximadamente. No obstante, la sensibilidad de la prueba es bastante elevada: el cribado de la AFP en suero materno identifica alrededor del 90% de los casos de anencefalia y en torno al 80% de los casos de espina bífida abierta. Aunque este grado de sensibilidad es inferior al de las pruebas de la AFP del líquido aminótico, la medición de la AFP en suero materno no supone riesgo alguno de pérdida fetal y constituye una medida de cribado eficaz. Las mujeres con una MSAFP elevada pueden decidir someterse a una amniocentesis diagnóstica para determinar si el feto realmente presenta un DTN.

En la década de 1990 se halló una asociación entre la AFP en suero materno baja y la presencia de un feto con síndrome de Down. Anteriormente, el cribado poblacional del síndrome de Down consistía en la amniocentesis en las mujeres de más de 35 años de edad. A pesar de su gran exactitud, esta estrategia de cribado tiene una sensibilidad de sólo el 20%; dado que la gran mayoría de los nacimientos se producen en mujeres de menos de 35 años de edad, sólo el 20% aproximadamente de la totalidad de los bebés con trisomía 21 nacen de madres de más de 35 años. La medición de la AFP en suero materno ha ampliado las opciones de cribado poblacional del síndrome de Down.

Los valores de la AFP en suero materno se superponen de manera considerable en los embarazos normales y con síndrome de Down. El riesgo de síndrome de Down en mujeres menores de 35 años de edad se multiplica por tres o cuatro cuando el valor ajustado de la AFP en suero materno es inferior a 0,5 múltiplos de la mediana de la población normal (v. fig. 13-7). Al derivar una estimación del riesgo, las complejas fórmulas tienen en cuenta el peso, la edad y el valor de MSAFP de la madre. Normalmente, una mujer de 25 años de edad tiene un riesgo de alrededor de 1/1.250 de tener un feto con síndrome de Down, pero si tiene una MSAFP ajustada para el peso de 0,35 múltiplos de la mediana, el riesgo aumenta hasta 1/171. Este riesgo es mayor que el de una mujer de 35 años de edad de la población general. La mayoría de los programas de detección utilizan un factor de riesgo de 1/380 (equivalente al riesgo medio de una mujer de 35 años de edad de tener un recién nacido con síndrome de Down) como indicación para la evaluación diagnóstica posterior mediante amniocentesis.

La exactitud del cribado del síndrome de Down puede aumentar midiendo los valores séricos del estriol no conjugado, la gonadotropina coriónica humana y la inhibina A además de la AFP en suero materno (el **cribado cuádruple**). Aunque la AFP en suero materno sola identifica sólo al 40% aproximadamente de los embarazos con síndrome de Down, el conjunto de los cuatro indicadores puede identificar alrededor del 80% (con una tasa de falsos positivos del 5%). El cribado cuádruple puede identificar también la mayoría de los casos de trisomía 18.

El cribado sérico materno del primer trimestre (a las 10-13 semanas) del síndrome de Down se utiliza cada vez más en Estados Unidos y Europa. Tres de las mediciones más útiles son la subunidad β libre de gonadotropina coriónica humana (FβhCG), la proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) y una evaluación ecográfica de la translucencia nucal (TN, la acumulación anormal de líquido detrás del cuello del feto). La medición de estas tres cantidades en el primer trimestre permite la detección de entre el 80 y el 85% de los casos de síndrome de Down (con una tasa de falsos positivos del 5%, o una especificidad del 95%). La combinación de los cribados del primer y del segundo trimestre aumenta la sensibilidad de la detección del síndrome de Down hasta el 90% aproximadamente, con una especificidad del 95%. La medición de la FβhCG y la PAPP-A también es útil para la detección de la trisomía 13 y la trisomía 28 en el primer trimestre. Estos resultados pueden combinarse con la BC o la amniocentesis para proporcionar una prueba diagnóstica más precisa.

La AFP en suero materno ofrece un método de cribado que aumenta la detección prenatal de los fetos con diversas anomalías, incluyendo DTN, trisomía 18 y síndrome de Down. Este procedimiento no invasivo no supone prácticamente riesgo alguno, pero su sensibilidad y especificidad para detectar DTN son inferiores a los del diagnóstico por la AFP amniótica. El uso de marcadores adicionales (p. ej., el cribado cuádruple) en el segundo trimestre aumenta la sensibilidad para la detección del síndrome de Down. En la actualidad es posible cribar el síndrome de Down, la trisomía 13 y la trisomía 18 en el suero materno durante el primer trimestre.

Diagnóstico genético preimplantacional

En estos momentos hay varios métodos nuevos de diagnóstico prenatal en pruebas o en las primeras fases de aplicación. Entre ellos se incluye el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en tres etapas diferentes: corpúsculo polar, blastómero y blastocito. También se están investigando las pruebas genéticas del DNA fetal obtenido a partir de la circulación de la madre.

El tipo de DGP más frecuente se lleva a cabo con un blastómero obtenido en el transcurso de la **fertilización in vitro**. El diagnóstico se inicia tres días después de la fertilización, cuando el embrión contiene de seis a ocho células. Se extraen una o dos células del embrión para el diagnóstico (esto no le

causa daños). Puede emplearse el análisis por FISH (v. cap. 8) para diagnosticar aneuploidía. Además, es posible amplificar el DNA de la célula mediante PCR, lo que permite el diagnóstico de enfermedades monogénicas. Si el embrión es morfológicamente normal y no se detectan mutaciones causantes de enfermedad ni aneuploidía, se implanta en el útero de la madre. Se han elaborado protocolos para decenas de enfermedades genéticas (p. ej., fibrosis quística, enfermedad de Tay-Sachs, β-talasemia, distrofia miotónica, enfermedad de Huntington, distrofia muscular de Duchenne), y han nacido más de 1.000 bebés normales después de un diagnóstico del blastómero.

En ocasiones, el DGP del blastómero presenta el problema de que uno de los dos alelos de un locus puede ser indetectable, lo que podría causar que un heterocigoto pareciera un homocigoto. Este fenómeno, denominado «pérdida de alelos» (*allelic dropout*) se debe al fallo parcial de la amplificación por PCR cuando se utiliza DNA de una única célula. Esto ha provocado un diagnóstico erróneo en un pequeño número de casos; para lograr una mayor exactitud, se utilizan varios métodos. Por ejemplo, pueden analizarse STRP altamente heterocigóticos estrechamente ligados al locus causante de enfermedad como parte del análisis mediante PCR. Si sólo se pueden observar los alelos del STRP de uno de los progenitores en el DNA del blastómero, es posible que la pérdida de alelos también afecte al locus causante de enfermedad. El análisis de dos células en lugar de una ayuda a evitar la pérdida de alelos.

El DGP también puede llevarse a cabo en la fase blastocítica de 100 células, con células del trofoectodermo del blastocito. Este procedimiento tiene la ventaja de que se analiza un mayor número de células, lo que ayuda a evitar la pérdida de alelos. Un inconveniente es que se diagnostica tejido extraembrionario (el trofoectodermo), en lugar del embrión en sí.

El **diagnóstico del corpúsculo polar** consiste en el examen del primer o el segundo corpúsculo polar que se produce junto con el óvulo (v. cap. 2). El DNA del corpúsculo polar se analiza a fin de determinar si contiene una mutación causante de enfermedad. En caso afirmativo, se da por supuesto que el óvulo no contiene la mutación. A continuación, el óvulo se fertiliza e implanta mediante las técnicas *in vitro* habituales. Dado que sólo se examina el corpúsculo polar, no es posible evaluar las mutaciones paternas. Así, el diagnóstico del corpúsculo polar es especialmente útil cuando sólo la madre está en riesgo de transmitir una mutación causante de enfermedad o para detectar aneuploidía (porque la mayor parte de las aneuploidías provienen de la madre [v. cap. 6]).

El DGP lo utilizan sobre todo parejas que han recurrido a la fertilización *in vitro* y desean detectar los trastornos genéticos diagnosticables. También puede ser útil para las parejas que quieren un diagnóstico prenatal pero que no se plantearían una interrupción del embarazo. No obstante, el DGP es caro y técnicamente complicado, y su disponibilidad sigue siendo limitada.

El diagnóstico genético preimplantacional puede llevarse a cabo con células de corpúsculos polares, blastómeros o blastocitos, que se analizan mediante PCR y/o FISH. El diagnóstico de trastornos genéticos permite la implantación de sólo los embriones no afectados y evita el problema de la interrupción del embarazo.

Análisis del DNA fetal en la circulación materna

Durante el embarazo, un pequeño número de células fetales atraviesan la barrera placentaria y se introducen en la circulación de la madre. Algunas de estas células fetales son eritrocitos nucleados, que por lo demás son raros en la circulación adulta. Es posible aislar estas células ya de 6 a 8 semanas después de la FUR e identificarlas mediante técnicas de clasificación celular. Puede lograrse una mayor especificidad para las células fetales analizando las células en busca de proteínas de superficie específicas del feto. El análisis por FISH de estas células se ha utilizado para detectar trastornos fetales como las trisomías 13, 18 y 21. La PCR se ha empleado para detectar un número limitado de trastornos monogénicos, aunque este procedimiento sigue siendo complicado debido a la dificultad que supone clasificar poblaciones puras de células fetales. La ventaja principal de este método es que sólo precisa de una muestra de sangre de la madre y, por tanto, no supone riesgo alguno de pérdida fetal. Se están evaluando su exactitud y viabilidad. En la circulación de la madre hay también DNA fetal libre, que se ha utilizado para identificar el sexo del feto y su grupo sanguíneo Rh (algo especialmente importante si la madre es Rh negativa y el feto puede ser Rh positivo; v. cap. 9).

Es posible aislar y evaluar las células fetales o el DNA libre que se introducen en la circulación materna para detectar mutaciones mediante PCR o FISH. Esta intervención experimental no supone riesgo alguno de pérdida fetal.

TRATAMIENTO FETAL

Un posible objetivo del diagnóstico prenatal es el tratamiento del feto afectado. Aunque en estos momentos no es posible para la mayoría de los trastornos, pueden darse algunos ejemplos. Muchas de estas intervenciones son experimentales.

Dos de las formas más conocidas de intervención intrauterina son el tratamiento de anomalías metabólicas raras y el de las deficiencias hormonales. Un importante ejemplo de trastorno bioquímico tratable es la deficiencia de carboxilasa múltiple con respuesta a la biotina, un trastorno autosómico recesivo que puede diagnosticarse mediante amniocentesis. En una publicación descrita a propósito de un caso, se describe que se inició la administración oral de biotina a la madre a las 23 semanas de embarazo, lo que resultó en el nacimiento de un bebé normal.

La CAH es un segundo ejemplo de trastorno cuyo tratamiento intrauterino ha tenido éxito después del diagnóstico prenatal. Debido a la secreción excesiva de andrógenos por las glándulas suprarrenales fetales hipertrofiadas, los fetos de sexo femenino con CAH se virilizan. La administración de dexametasona a la madre desde las 10 semanas después de la FUR disminuye o previene esta virilización.

El tratamiento quirúrgico fetal, principalmente para trastornos que cursan con obstrucción de las vías urinarias, ha tenido un éxito moderado. También se ha intentado la corrección quirúrgica de la hernia diafragmática a las 20 semanas de gestación, pero los resultados han sido desalentadores y el método se ha abandonado. El cierre quirúrgico del mielomeningocele (espina bífida) se ha llevado a cabo en más de 200 casos, y hay indicios de que la intervención ayuda a restaurar el flujo

normal del líquido cefalorraquídeo. Hay ensayos clínicos en marcha para determinar la eficacia de esta intervención. Se ha logrado cierto éxito en el trasplante de células madre hematopoyéticas a fetos con inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (v. cap. 9).

TERAPIA GÉNICA

Como hemos visto, la identificación de genes causantes de enfermedad ofrece la oportunidad de comprender y diagnosticar mejor numerosas enfermedades. La identificación de estos genes también permite la posibilidad de alterar genéticamente las células de las personas afectadas (**terapia génica**). Aunque la terapia génica todavía se halla en sus etapas iniciales y sólo ha empezado a afectar a las vidas de los pacientes, su potencial para la curación de las enfermedades genéticas ha despertado un gran interés en círculos tanto profesionales como legos. A finales de 2008 se habían aprobado casi 1.500 protocolos de terapia génica con más de 100 genes diferentes para ensayos de experimentación (en la tabla 13-7 se hallarán algunos ejemplos). En esta sección revisamos las técnicas de terapia génica y analizamos su aplicación en el tratamiento de la enfermedad.

Terapia en células somáticas

La **terapia en células somáticas**, que ha sido el centro de interés de la investigación sobre terapia génica en humanos, consiste en la alteración de genes de células somáticas humanas para tratar un trastorno concreto. Se extraen células del paciente, que se manipulan fuera del cuerpo (terapia *ex vivo*) o, en algunos casos sin extraerlas, se tratan dentro del propio cuerpo (terapia *in vivo*).

Hay tipos de células somáticas más adecuados para la terapia génica que otros. Los buenos candidatos deben ser fácilmente accesibles y tener una vida prolongada en el cuerpo. Las células proliferantes son preferibles para algunos sistemas de transferencia génica, porque el vector que contiene el gen puede integrarse en el DNA de las células. Las células madre de la médula ósea cumplen todos estos requisitos y por este motivo ha sido un candidato principal para el tratamiento somático. Aunque estas células son difíciles de manipular y aislar de la médula ósea (la gran mayoría de las células medulares no son células madre), han sido aisladas y alteradas genéticamente en varios tratamientos de terapia génica. Se han investigado otros muchos otros tipos de células como posibles objetivos, incluyendo fibroblastos cutáneos, células musculares, células endoteliales vasculares, hepatocitos y linfocitos. Usar este tipo de células tiene el inconveniente de que su vida puede ser relativamente corta. Así, la terapia con estas células puede requerir tratamientos repetidos y numerosas administraciones de células alteradas genéticamente.

Terapia génica de sustitución

La mayoría de las técnicas de terapia génica consisten en reemplazar un producto génico ausente mediante la inserción de un gen normal en células somáticas. Este método es especialmente adecuado para corregir las mutaciones de pérdida de función que resultan en un producto génico no funcional o ausente; la inserción de gen normal proporciona el producto ausente. Una terapia génica, incluso parcialmente eficaz, que produzca quizá del 5 al 20% de la cantidad normal del producto génico, podría ofrecer beneficios significativos para la salud.

TABLA 13-7
Lista parcial de las enfermedades en las que se están probando protocolos de terapia génica en células somáticas

Enfermedad	Célula diana	Producto del gen insertado
Deficiencia de adenosindesaminasa	Linfocitos circulantes, células madre de la médula ósea	Adenosindesaminasa
Inmunodeficiencia combinada grave (SCID) ligada al cromosoma X	Células madre de la médula ósea	Subunidad γ de los receptores de interleucina
Hemofilia B	Hepatocitos, fibroblastos cutáneos	Factor IX
Retinitis pigmentosa	Células retinianas posmitóticas	Proteína específica del epitelio pigmentario de la retina
Epidermólisis bullosa	Células madre cutáneas	Colágeno de tipo VII
Hipercolesterolemia familiar	Hepatocitos	Receptor de la lipoproteína de baja densidad
Fibrosis quística	Células epiteliales de las vías respiratorias	Regulador de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística (CFTR)
Melanoma maligno	Células tumorales del melanoma	Molécula coestimuladora B7
Distrofia muscular de Duchenne	Mioblastos	Distrofina; también terapia antisentido para salvar el exón mutado
Enfermedad de Gaucher	Macrófagos	Glucocerebrosidasa
Cáncer de pulmón	Células de cáncer de pulmón	p53 normal
Tumores cerebrales	Células cerebrales	Herpes timidina cinasa
Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida)	Linfocitos T auxiliares	Mutaciones retrovíricas negativas dominantes
Isquemia cardíaca	Miocardiocitos	Factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento fibroblástico

Hay numerosas técnicas para introducir genes en las células, pero los virus, que han desarrollado de manera natural inteligentes estrategias para insertar sus genes en las células, son los vectores de la terapia génica que se utilizan con mayor frecuencia. En los siguientes párrafos se describen en primer lugar los vectores víricos y luego algunos sistemas de transferencia no vírica potencialmente eficaces.

Vectores retrovíricos

Los retrovirus, una forma de virus con RNA, pueden insertar copias de sus genomas en los núcleos de las células huésped después de retrotranscribir su RNA vírico a DNA bicatenario (v. cap. 11). La inserción de DNA extraño en una célula huésped a través de un vector vírico se denomina **transducción**. Los retrovirus transducen las células huésped con un alto grado de eficacia, y rara vez provocan respuestas inmunitarias, lo que los convierte en una elección lógica como vector de transferencia génica (fig. 13-8). Se emplean técnicas de DNA recombinante para crear retrovirus con replicación deficiente en los cuales los tres genes codificantes de proteínas retrovíricas son reemplazados por una copia normal de un gen humano y un elemento activador (el «inserto», que puede ser de hasta 8-12 kb en un retrovirus). A continuación, los retrovirus modificados se incuban con las células somáticas del paciente (p. ej., células madre de la médula ósea, linfocitos) de manera que el retrovirus transduce el gen humano normal en el DNA de las células huésped. Idealmente, el gen insertado codificará un producto génico normal en las células somáticas del paciente. Este tipo de protocolo se ha empleado experimentalmente con muchas enfermedades, entre las que se incluyen algunas formas de inmunodeficiencia combinada grave (comentario clínico 13-5).

Aunque los retrovirus ofrecen la ventaja de una integración estable y eficiente en el genoma, también presentan inconvenientes específicos. Al integrarse preferentemente cerca de secuencias activadoras, el retrovirus podría situarse cerca de un protooncogén, activarlo y causar la formación de un tumor. La mayoría de los tipos de retrovirus pueden introducirse en el núcleo únicamente cuando su membrana se disuelve durante la división celular, por lo sólo pueden transducir las células que se están dividiendo y son ineficaces en las células que no se dividen o lo hacen lentamente (p. ej., las neuronas). Aunque este atributo suele ser una desventaja, puede ser útil cuando el objetivo del tratamiento se centra en las células que se dividen evitando las que no lo hacen (p. ej., en el tratamiento de un tumor cerebral, en el cual las células tumorales se están dividiendo pero las neuronas sanas cercanas no).

Vectores adenovíricos

Debido a la incapacidad de la mayoría de los retrovirus de transducir células que no se dividen, se han explorado otros sistemas de transferencia que no presentan esta limitación. Un importante ejemplo es el **adenovirus**, un virus con DNA bicatenario que se emplea con frecuencia en los preparados de vacunas. Además de su capacidad de transducir células que no se dividen, el vector adenovírico puede diseñarse para aceptar insertos de aproximadamente 36 kb de tamaño. Los adenovirus no se integran en el DNA de la célula huésped, lo que ofrece la ventaja de que no activarán un protooncogén ni alterarán el genoma de cualquier otro modo. Sin embargo, la falta de integración también es un inconveniente, porque los adenovirus terminan por inactivarse. A menudo esto desemboca en una expresión génica transitoria (aunque a veces se logra una expresión prolongada) y puede requerir una nueva administración del vector. Dado que normalmente sólo se elimina parte del genoma del adenovirus, muchas veces el vector provoca una respuesta inmunitaria (p. ej., respuestas inflamatorias en las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística en los se emplearon adenovirus para introducir copias normales del gen *CFTR* en las células epiteliales de las vías respiratorias). Este problema aumenta con la introducción repetida del adenovirus, que estimula una mayor respuesta inmunitaria a la proteína extraña. La investigación actual se está centrando en

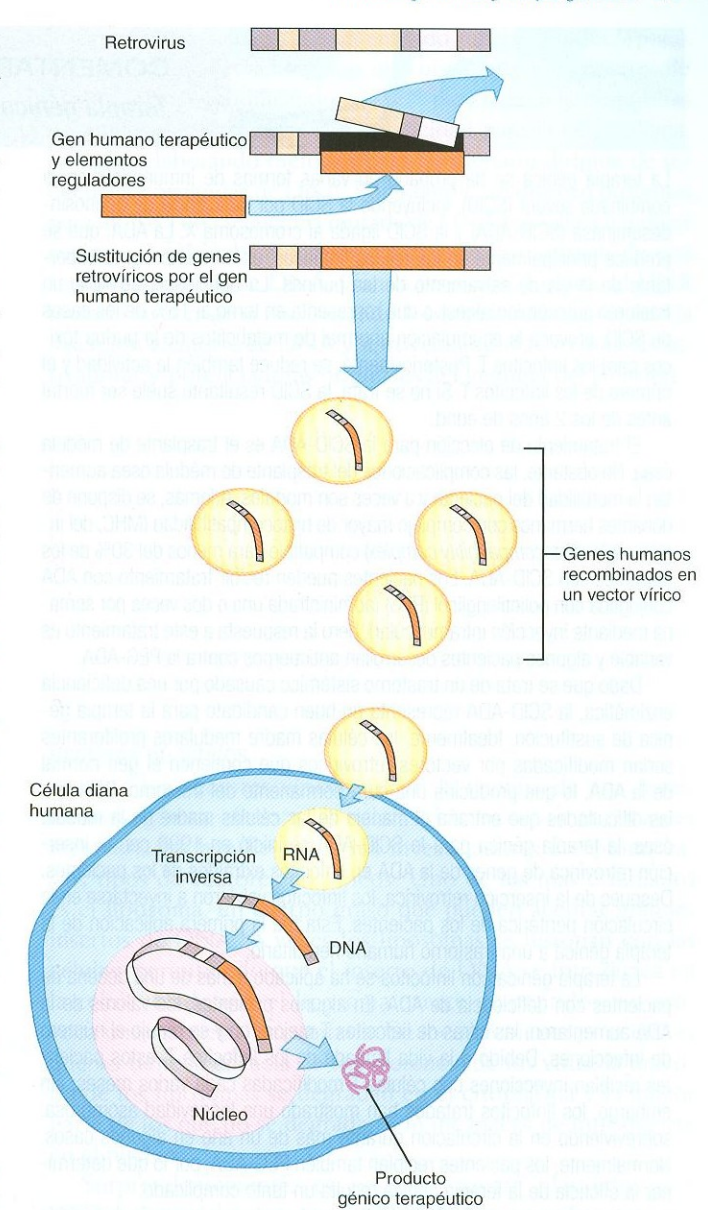


FIGURA 13-8
Terapia génica mediante un vector retrovírico. Se impide la replicación del retrovirus con la eliminación de la mayor parte de su genoma y se inserta un gen humano normal en el retrovirus. La incubación con células somáticas humanas permite al retrovirus insertar copias del gen humano normal en la célula. Una vez integrado en el DNA de la célula, el gen insertado produce un producto génico normal.



COMENTARIO CLÍNICO 13-5

Terapia génica e inmunodeficiencia combinada severa

La terapia génica se ha probado en varias formas de inmunodeficiencia combinada severa (SCID), incluyendo la SCID por deficiencia de adenosindesaminasa (SCID-ADA) y la SCID ligada al cromosoma X. La ADA, que se produce principalmente en los tejidos linfáticos, es un componente importante de la vía de salvamento de las purinas. La deficiencia de ADA, un trastorno autosómico recesivo que representa en torno al 15% de los casos de SCID, provoca la acumulación anormal de metabolitos de la purina tóxicos para los linfocitos T. Posteriormente, se reduce también la actividad y el número de los linfocitos T. Si no se trata, la SCID resultante suele ser mortal antes de los 2 años de edad.

El tratamiento de elección para la SCID-ADA es el trasplante de médula ósea. No obstante, las complicaciones del trasplante de médula ósea aumentan la morbilidad del paciente y a veces son mortales. Además, se dispone de donantes hermanos con complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) compatible para menos del 30% de los pacientes con SCID-ADA. Los pacientes pueden recibir tratamiento con ADA conjugada con polietilenglicol (PEG) (administrada una o dos veces por semana mediante inyección intramuscular), pero la respuesta a este tratamiento es variable y algunos pacientes desarrollan anticuerpos contra la PEG-ADA.

Dado que se trata de un trastorno sistémico causado por una deficiencia enzimática, la SCID-ADA representa un buen candidato para la terapia génica de sustitución. Idealmente, las células madre medulares proliferantes serían modificadas por vectores retrovíricos que contienen el gen normal de la ADA, lo que produciría una cura permanente del trastorno. Debido a las dificultades que entraña el manejo de las células madre de la médula ósea, la terapia génica para la SCID-ADA se inició en 1990 con la inserción retrovírica de genes de la ADA en linfocitos extraídos de los pacientes. Después de la inserción retrovírica, los linfocitos volvieron a inyectarse en la circulación periférica de los pacientes. Ésta fue la primera aplicación de la terapia génica a una trastorno humano hereditario.

La terapia génica con linfocitos se ha aplicado a más de una decena de pacientes con deficiencia de ADA. En algunos pacientes, los valores de la ADA aumentaron, las cifras de linfocitos T mejoraron y se redujo el número de infecciones. Debido a la vida limitada de los linfocitos T, estos pacientes recibían inyecciones con células T modificadas cada varios meses; sin embargo, los linfocitos tratados han mostrado una longevidad asombrosa, sobreviviendo en la circulación durante más de un año en algunos casos. Normalmente, los pacientes recibían también PEG-ADA, por lo que determinar la eficacia de la terapia génica resulta un tanto complicado.

Más recientemente, la SCID-ADA se ha tratado con inserción retrovírica del gen de la ADA en células madre de la médula ósea, en lugar de linfocitos. Este tratamiento ha provocado incrementos a largo plazo en las cifras de células B y T (de hasta nueve años) y una actividad inmunitaria normal en 11 pacientes tratados.

La SCID ligada al cromosoma X tiene su origen en mutaciones del gen *SCIDX1*, que codifica subunidades de la cadena γ presente en seis receptores diferentes de citocinas (las de las interleucinas 2, 4, 7, 9, 15 y 21; v. cap. 9). Al estar ausentes estos receptores, las células T y los linfocitos citolíticos naturales no pueden recibir las señales que necesitan para su maduración normal. A su vez, la deficiencia de células T produce una deficiencia de células B normales, lo que da lugar a SCID. Como en la deficiencia de ADA, este trastorno puede tratarse con trasplante de médula ósea si se dispone de un donante con un MHC compatible. Sin un trasplante de médula ósea, la enfermedad es mortal en la primera infancia.

En 1999 se inició una terapia retrovírica para introducir *SCIDX1* en células madre de la médula ósea de los pacientes. Menos del 1% de las células madre medulares se transdujeron eficazmente con el gen terapéutico. No obstante, las células transducidas disfrutaron de una ventaja selectiva respecto a otras células madre medulares, porque el gen insertado aumentó la señalización por citocinas necesaria para la actividad celular normal. En la mayoría de los pacientes tratados, el número de linfocitos citolíticos naturales, células T y células B aumentó hasta alcanzar concentraciones normales, con una resistencia prolongada a las infecciones que persistió años después del tratamiento.

Estos resultados positivos en la mayoría de los pacientes con SCID-ADA y SCID ligada al cromosoma X han sido anunciados como los primeros usos con éxito de la terapia génica en células somáticas en el tratamiento de una enfermedad hereditaria. Sin embargo, cinco de los pacientes con SCID ligada al cromosoma X desarrollaron enfermedad de tipo leucémico (proliferación de células T clonales) como resultado de la inserción aleatoria del vector retrovírico en o cerca de *LOM2*, un protooncogén que está activado aproximadamente en la mitad de los casos de leucemia linfocítica aguda. Provocó la muerte de un paciente, pero los otros fueron tratados con éxito con quimioterapia y siguieron beneficiándose de la terapia génica. Aunque la causa de la proliferación de células T en estos pacientes sigue sin estar del todo clara, hay indicios de que se produce una interacción específica entre el gen de la cadena γ insertado y *LOM2* para activar el protooncogén. Esta interacción podría explicar por qué, de entre los numerosos ensayos clínicos diferentes con transferencia retrovírica de genes a células madre de la médula ósea, sólo este ensayo ha provocado cáncer.

Este ejemplo ilustra algunos de los aspectos prometedores de la terapia génica en células somáticas, así como algunos de sus peligros. Sin duda, la terapia génica supone riesgos que es necesario controlar con atención. No obstante, estos protocolos pueden llevar a un tratamiento eficaz de enfermedades que de lo contrario serían mortales, y aportar información muy valiosa para la elaboración de protocolos de terapia génica destinados a otras enfermedades genéticas.

---

adenovirus «sin entrañas», en los se elimina la práctica totalidad del genoma vírico para reducir la respuesta inmunitaria y aumentar el posible tamaño del inserto.

Vectores víricos adenoasociados

Los virus adenoasociados (AAV) son un tipo de parvovirus que necesita la presencia de adenovirus para su replicación normal (de ahí el término *adenoasociado*). Al igual que los adenovirus, los AAV son virus con DNA que pueden transducir células que no se dividen. Además, producen una respuesta inmunitaria muy inferior a la de los adenovirus y tienen poco o ningún efecto patógeno. También son capaces de mantener una expresión terapéutica prolongada (entre meses y años). Estos vectores, sin embargo, pueden aceptar un inserto de DNA de sólo unas 4,5 kb. (En algunos casos, este problema puede solventarse dividiendo el inserto en dos partes, colocando cada parte en un vector y diseñando los productos de mRNA para que vuelvan a unirse.) Debido a sus numerosas propiedades útiles, los AAV se han convertido en un vector mucho más popular en terapia génica en los últimos años. Se han probado en ensayos clínicos para el tratamiento de la fibrosis quística, la hemofilia B, la deficiencia de α_1-antitripsina, la distrofia muscular de Duchenne, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y muchos otros trastornos.

Vectores lentivíricos

Los virus lentivíricos son complejos virus con RNA que, a diferencia de los retrovirus simples, pueden transducir las células que no se dividen a través de los poros de la membrana nuclear (el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] es un ejemplo de **lentivirus**). Al igual que otros retrovirus, los lentivirus pueden integrarse de manera estable en el genoma y aceptar insertos de un tamaño razonablemente grande (8 kb). Al combinar las deseables propiedades de la integración estable y la capacidad de transducir células que no se dividen, los lentivirus son objeto de muchas investigaciones y desarrollo.

Problemas de la terapia génica vírica

Aunque la terapia génica vírica es muy prometedora, se enfrenta a varios problemas importantes:

- *Expresión transitoria y de grado bajo.* El producto génico puede expresarse en valores subterapéuticos, a menudo a menos del 1% de la cantidad normal. En parte, esto es reflejo del hecho de que sólo algunas de las células diana incorporan con éxito el gen normal. Además, la inserción aleatoria del virus en el genoma del anfitrión puede afectar a la regulación génica (p. ej., ausencia de secuencias potenciadoras necesarias para unos valores de expresión normales). En ocasiones las células responden al DNA extraño insertado metilándolo, y por tanto inactivándolo. Por esta razón, a menudo la transcripción del gen cesa al cabo de varias semanas o meses. No obstante, es necesario apuntar que una expresión transitoria es suficiente, e incluso deseable, para algunos tipos de tratamiento, como por ejemplo provocar una respuesta inmunitaria contra un tumor o generar nuevos vasos sanguíneos (se comenta después).
- *Dificultades para alcanzar o especificar el tejido diana.* Aunque algunos trastornos sistémicos son relativamente fáciles de tratar modificando linfocitos o células madre de la médula ósea, otros presentan problemas formidables. Puede ser difícil, por ejemplo, tratar las neuronas afectadas responsables de trastornos del sistema nervioso central. Por otro lado, es necesario modificar los vectores para que sólo puedan introducirse en el tipo de célula deseado.
- *Necesidad de una regulación precisa de la actividad génica.* La regulación exacta de la actividad génica no supone ningún problema en algunas enfermedades (p. ej., una expresión 50 veces superior de la adenosindesaminasa no produce efectos clínicamente significativos). En cambio, es fundamental para enfermedades como la talasemia, en las cuales es necesario equilibrar cuidadosamente el número de cadenas de α-globina y de β-globina (v. cap. 3). Con frecuencia es difícil lograr una precisión así mediante la terapia génica vírica.
- *Potencial de mutagénesis insercional.* La impredecible integración de un vector retroviral en el DNA del anfitrión puede tener consecuencias no deseadas, como se ha dicho antes. Aunque la mutagénesis insercional parece ser un suceso infrecuente, ha tenido lugar en varios pacientes (v. comentario clínico 13-5).

Hay numerosas investigaciones que intentan superar estos y otros problemas. Por ejemplo, los grados y permanencia de la expresión génica están aumentando gracias a la incorporación de secuencias activadoras más potentes en los insertos de DNA. Se están modificando vectores para reducir las respuestas inmunitarias y aumentar la especificidad para la célula diana. Se están elaborando métodos para la inserción dirigida de secuencias corregidas de DNA. Por ejemplo, se diseñan proteínas para unirse a una secuencia mutada de DNA específica e inducir roturas de DNA bicatenario seguidas de la inserción de una secuencia normal de DNA. Con la inserción dirigida, el DNA mutado se corrige *in situ*, evitando los problemas que supone la inserción aleatoria de DNA y aprovechando las secuencias activadoras y potenciadoras originales del genoma del anfitrión.

Los vectores víricos ofrecen una transferencia eficaz de genes terapéuticos a células somáticas. No obstante, presentan varios inconvenientes, incluyendo expresión baja o transitoria del producto génico, tamaño limitado del inserto, generación de respuestas inmunitarias, dificultad para obtener una regulación precisa y, en algunos vectores, incapacidad de transducir células que no se dividen y posible oncogénesis.

Vectores no víricos

Aunque los vectores víricos tienen la ventaja de una transferencia génica eficaz a las células, los inconvenientes antes mencionados han llevado a los investigadores a explorar varios tipos de vectores no víricos. Uno de los más estudiados es el **liposoma**, un cuerpo graso que pueden aceptar grandes insertos de DNA. A veces los liposomas se fusionan con las células, permitiendo que el inserto de DNA se introduzca en la célula. Dado que el liposoma carece de péptidos, no provoca una respuesta inmunitaria. Su inconveniente principal es que no tiene la eficacia de transferencia de los virus: la mayoría de los liposomas se degradan en el citoplasma y la mayor parte de los que no se degradan son incapaces de introducirse en el núcleo.

Sorprendentemente, es posible insertar plásmidos con DNA humano directamente en las células sin utilizar ningún tipo de vector de transferencia. Aunque la mayor parte del DNA «desnudo» es repelido por la membrana celular, en ocasiones entra en la célula, escapa a la degradación y codifica proteínas temporalmente. Se está intentado utilizar DNA desnudo como vacuna que codifica una proteína patógena contra la cual el cuerpo construye una respuesta inmunitaria.

Un avance interesante con potencial para la terapia en células somáticas es la síntesis de **cromosomas artificiales humanos**. Dado que estos cromosomas creados sintéticamente contienen centrómeros y telómeros funcionales, deberían ser capaces de integrarse y replicarse en núcleos de células humanas. Además, pueden aceptar insertos tan grandes como la totalidad de las 2,4 Mb del gen de la distrofia muscular de Duchenne (*DMD*).

La terapia génica mediante vectores no víricos, incluyendo liposomas y DNA desnudo, ofrece ciertas ventajas respecto a los vectores víricos, pero en la actualidad carece de la eficacia de transferencia de éstos.

Terapias de bloqueo génico o de inhibición

Las técnicas de sustitución de genes no son eficaces para la corrección de mutaciones de ganancia de función o negativas dominantes (p. ej., enfermedad de Huntington, síndrome de Marfan). Para corregir estos trastornos, es necesario bloquear o inactivar de alguna manera el producto génico defectuoso. Aunque no están tan bien desarrollados como los métodos de terapia por sustitución de genes, se están elaborando métodos de bloqueo génico y algunos son prometedores.

Terapia antisentido

El principio subyacente a la **terapia antisentido** es sencillo: se diseña un oligonucleótido con una secuencia de DNA que es complementaria a la secuencia del RNA mensajero (mRNA) producida por una mutación de ganancia de función. Este oligonucleótido no codificante se une al mRNA anormal, evitando su traducción en una proteína dañina (fig. 13-9*A*). También pueden diseñarse oligonucleótidos no codificantes para que se unan al DNA bicatenario que contiene la mutación causante de

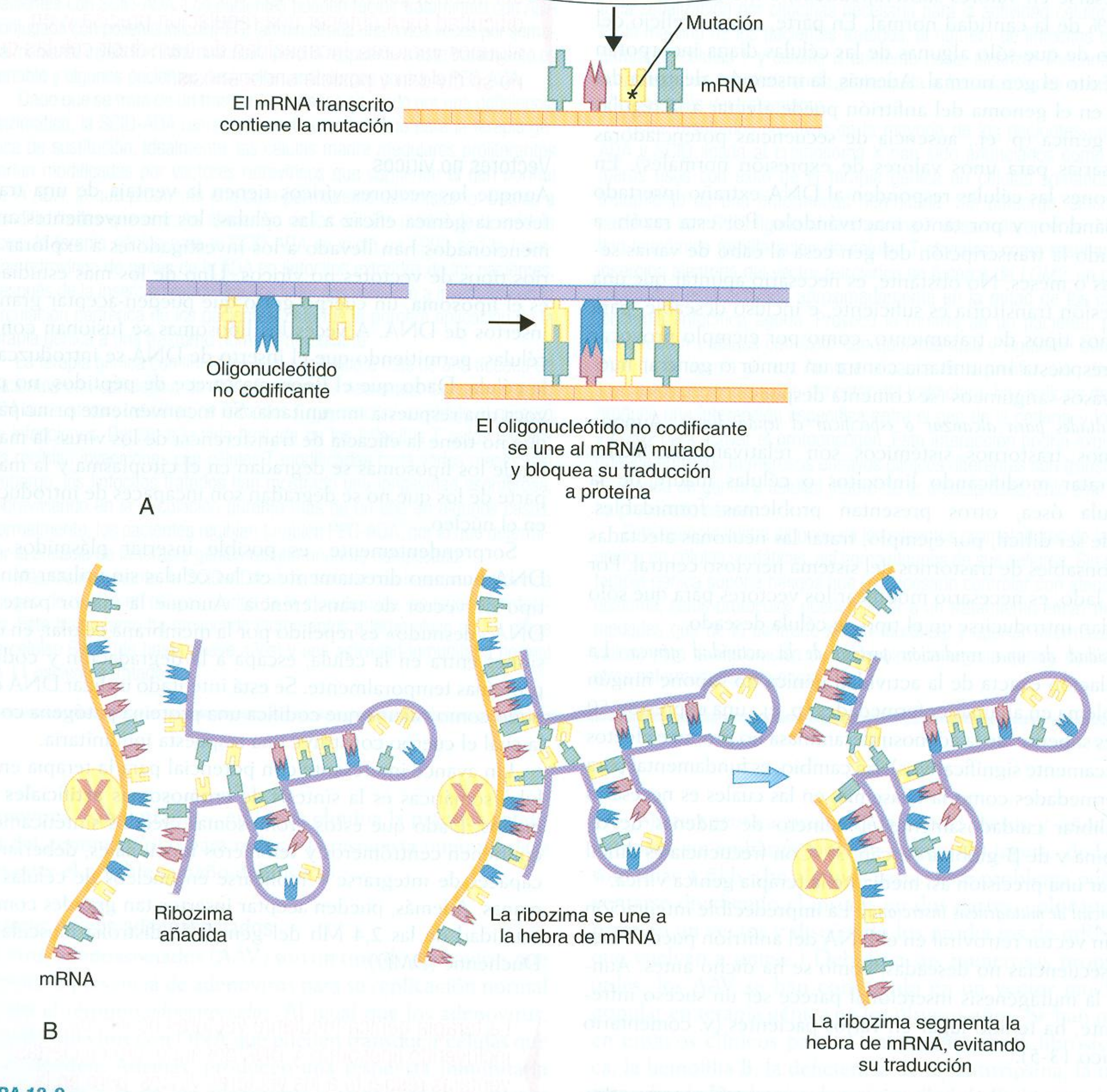


FIGURA 13-9
A, Terapia génica mediante una técnica antisentido. La unión del mRNA anormal a la molécula no codificante evita que se traduzca a una proteína normal.
B, Terapia génica mediante una ribozima en cabeza de martillo, que se une a un mRNA mutado, lo segmenta y lo elimina.

la enfermedad, creando una triple hélice que no puede transcribirse en mRNA. La terapia antisentido tiene el problema de que muchas veces los oligonucleótidos no codificantes se degradan antes de que puedan alcanzar su objetivo. Además, debido a la variación en la forma de la molécula diana de DNA o RNA, el oligonucleótido no codificante podría no ser capaz de unirse a su secuencia complementaria. Sin embargo, la terapia antisentido se está probando en varias aplicaciones experimentales, incluyendo el bloqueo de la expresión del oncogén *KRAS* (v. cap. 9) en células tumorales pancreáticas y colorrectales.

Terapia con ribozimas

Las **ribozimas** son moléculas enzimáticas de RNA, algunas de las cuales pueden segmentar el mRNA. Es posible diseñar ribozimas para interrumpir secuencias específicas de DNA que contengan una mutación y destruirlas antes de que puedan traducirse en proteína (v. fig. 13-9*B*). La terapia con ribozimas se está probando, por ejemplo, como método para contrarrestar la expresión excesiva de receptor del factor de crecimiento epidérmico de tipo 2, un rasgo de muchos tumores de mama.

RNA interferente

Un tercer método de bloqueo génico consiste en el **RNA interferente** (RNAi; fig. 13-10), un fenómeno natural que ha evolucionado para defender las células de las invasiones víricas. Dado que muchos virus producen RNA bicatenario, las células de todos los organismos multicelulares reconocen esta forma de RNA y utilizan una enzima denominada *dícer* para digerirlo en pequeños fragmentos de 20 pb. Estos fragmentos se utilizan luego como plantilla para dirigir la destrucción de cualquier RNA monocatenario que tenga la misma secuencia que el RNA vírico bicatenario (p. ej., el mRNA monocatenario que el virus utilizaría para codificar proteínas víricas). Al sintetizar artificialmente moléculas de RNA bicatenario que corresponden a una secuencia de DNA causante de enfermedad, es posible inducir el RNAi a destruir el mRNA producido por la secuencia mutada.

El RNAi se enfrenta a problemas similares a los de la terapia antisentido y con ribozimas, como la degradación de la molécula de RNA antes de que pueda llegar a su objetivo. Esta dificultad se está solventando mediante la inserción de moléculas de RNAi en vectores lentivíricos y víricos adenoasociados. El RNAi ha arrojado resultados un tanto prometedores en la reducción, por ejemplo, del número de transcriptos producidos por el *KRAS* oncogénico, y además ha demostrado el bloqueo de los transcriptos del gen de fusión *BCR-ABL*, que causa leucemia mieloide crónica (v. cap. 11). Se está probando para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad, el asma, la hepatitis C y la enfermedad de Huntington.

Las técnicas de bloqueo génico pueden utilizarse para contrarrestar los efectos de mutaciones negativas dominantes o de ganancia de función. Incluyen el uso de moléculas antisentido, ribozimas que cortan el RNA y RNA interferente.

Terapia génica para enfermedades no hereditarias

Como se indica en la tabla 13-7, la aplicación de las técnicas de terapia génica no se limita en absoluto a las enfermedades hereditarias. En realidad, alrededor de dos terceras partes de los protocolos de terapia génica que están en marcha actualmente se refieren a cánceres no hereditarios y aproximadamente el 10% al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida). Por ejemplo, el gen inhibidor tumoral *TP53*, que se encuentra inactivado en la mitad de todos los cánceres aproximadamente (v. cap. 11), se ha insertado en tumores pulmonares en un intento por detener la progresión tumoral. Como se dijo en el capítulo 9, algunos tumores escapan a la detección por el sistema inmunitario desechando las moléculas de superficie celular que son reconocidas por las células T. Los liposomas que contienen DNA que codifica la molécula coestimuladora B7 (v. cap. 9) se han introducido en células de

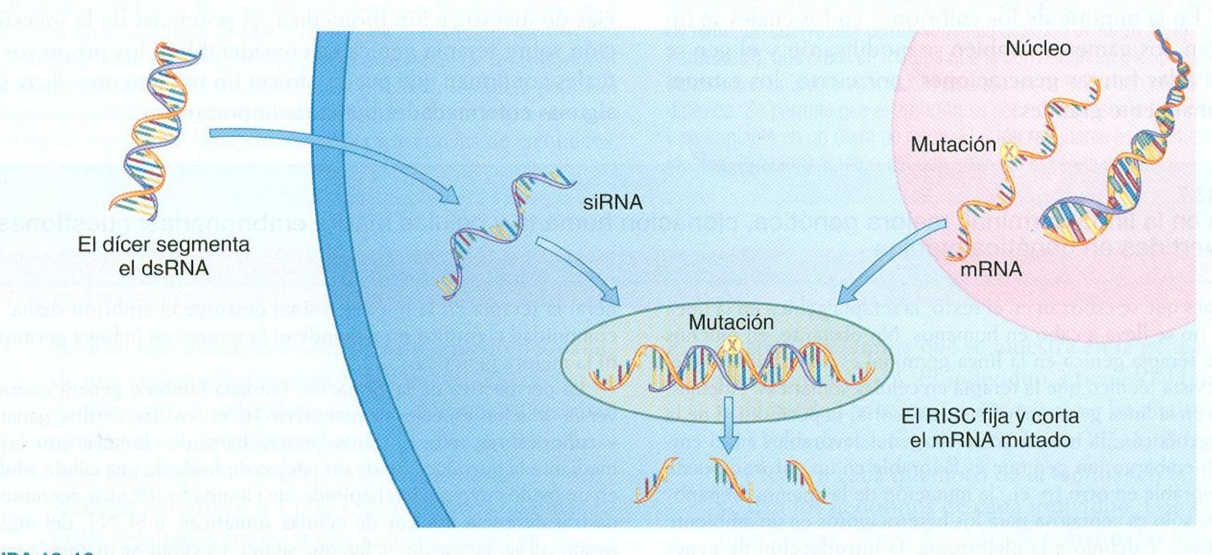


FIGURA 13-10
Terapia de bloqueo génico mediante RNA interferente (RNAi). Un dícer segmenta el RNA bicatenario (dsRNA) en fragmentos de RNA monocatenario de 20 pb denominados *RNA interferentes cortos* (siRNA). Estos fragmentos forman una plantilla que reconoce y fija el complejo silenciador inducido por RNA (RISC), que segmenta y destruye la hebra de RNA complementario. En el RNA interferente, se diseña un dsRNA para producir hebras de siRNA que son complementarias a un mRNA mutado, lo que permite al complejo RISC destruir el mRNA.

melanoma maligno, lo cual ha llevado a la expresión de B7 en la superficie celular y a la posterior destrucción de la célula por células T citotóxicas. En algunos casos esto ha provocado la regresión del melanoma.

Se están formulando diversos métodos de terapia génica para combatir el VIH. La mayoría de estos intentos se dirigen a detener la replicación del virus o a prevenir su extensión a células sanas. Por ejemplo, una mutación dominante negativa introducida en células T infectadas por el VIH produce una proteína que interfiere en las proteínas producidas por el VIH y bloquea su acción normal. También hay en marcha ensayos para reducir la expresión de CCR5, un correceptor de quimiocinas utilizado por el VIH para introducirse en las células del sistema inmunitario (v. cap. 9).

Otro ejemplo de terapia génica para una enfermedad no hereditaria viene dado por el tratamiento de la enfermedad coronaria. Se han inyectado copias de los genes que codifican miembros de las familias del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) en el miocardio isquémico (mediante vectores víricos o en forma de DNA desnudo) con la esperanza de producir nuevos vasos coronarios.

Terapia en la línea germinal

La terapia en las células somáticas consiste en la alteración únicamente de células somáticas específicas y, por tanto, en principio es muy similar a muchos otros tipos de intervenciones médicas (p. ej., trasplante de médula ósea). En cambio, la **terapia en la línea germinal** implica la alteración de todas las células del cuerpo, incluyendo las que originan los gametos. Así, este tipo de terapia génica no sólo afectaría al paciente, sino también a sus descendientes.

La terapia de la línea germinal se llevó a cabo por primera vez en el ratón en 1983, cuando se introdujeron con éxito copias de un gen de la hormona de crecimiento humana en embriones de ratón mediante microinyección (el gen se insertó directamente en el embrión utilizando una aguja muy pequeña). En la minoría de los embriones en los cuales se integró el gen, los gametos también se modificaron y el gen se transmitió a las futuras generaciones (por cierto, los ratones eran anormalmente grandes).

Aunque, en principio, la terapia en la línea germinal es posible en los humanos, presenta problemas significativos (cuadro 13-7). En primer lugar, normalmente los embriones inyectados mueren y algunos desarrollan tumores y malformaciones. En segundo lugar, aun en un trastorno autosómico dominante, la mitad de los embriones producidos por un progenitor heterocigótico son genéticamente normales. Si fuera posible distinguir los embriones genéticamente normales (p. ej., mediante diagnóstico genético preimplantacional), sería más sencillo implantar los embriones normales que alterar los anormales. Por último, la alteración permanente del legado genético humano plantea numerosos interrogantes éticos. Por estas razones, es improbable que la terapia en la línea germinal humana sea útil o deseable.

Terapia génica: una perspectiva

La gran mayoría de los protocolos de terapia génica se encuentran todavía en ensayos de fase I y de fase II, pero hay más de 30 que están ya en ensayos clínicos de fase III. Los últimos años han sido testigos de los primeros éxitos discutibles de la terapia génica, algunos de los cuales se han descrito en este capítulo (terapia para la SCID ligada al cromosoma X y la deficiencia de ADA; indicios de efectos terapéuticos en varios cánceres). Sin embargo, hasta la fecha sólo se ha tenido éxito en un número de personas relativamente pequeño.

La terapia génica no está exenta de riesgos. Además del potencial de mutagénesis insercional ya mencionado, un joven con deficiencia de ornitina transcarbamilasa (v. cap. 7) murió como consecuencia de una reacción adversa inmune a un vector adenovírico. Además, la terapia retrovírica provocó una enfermedad de tipo leucémico en varios pacientes con SCID ligada al cromosoma X (v. comentario clínico 13-5). Por tanto, sigue sin saberse a ciencia cierta si la terapia génica proporcionará un tratamiento seguro o una cura a un coste razonable.

A pesar de estas reservas, la investigación sobre terapia génica está aportando muchas perspectivas nuevas de una significación biológica fundamental. Al igual que en numerosas vías de investigación biomédica, el potencial de la investigación sobre terapia génica es considerable y los progresos actuales confirman que puede ofrecer un tratamiento eficaz para algunas enfermedades humanas importantes.

CUADRO 13-7

Terapia en la línea germinal, mejora genética, clonación humana y células madre embrionarias: cuestiones controvertidas en genética médica

Por razones que se esbozan en el texto, la terapia génica en la línea germinal no se lleva a cabo en humanos. No obstante, en muchos entidos la terapia génica en la línea germinal es más fácil desde el punto de vista técnico que la terapia en células somáticas. Además, la terapia en la línea germinal ofrece (en teoría) la posibilidad de la «mejora genética», la introducción de genes favorables en el embrión. Sin embargo, un gen que es favorable en un entorno puede ser desfavorable en otro (p. ej., la mutación de la anemia drepanocítica, que sólo es ventajosa para los heterocigotos en un ambiente con malaria). Y, debido a la pleiotropía, la introducción de genes ventajosos puede tener consecuencias no buscadas en absoluto (p. ej., un gen que se cree que potencia una característica podría afectar negativamente a otra). Por estas razones, y porque en general la terapia en la línea germinal destruye el embrión diana, la comunidad científica no defiende ni la terapia en la línea germinal ni la mejora genética.

La perspectiva de la clonación humana también genera controversia. Muchas especies de mamíferos (p. ej., ovejas, cerdos, ganado vacuno, cabras, ratones, gatos, perros) han sido clonadas con éxito mediante la introducción de un núcleo diploide de una célula adulta en un óvulo cuyo núcleo haploide fue eliminado (técnica denominada **transferencia nuclear de células somáticas**, o SCNT, del inglés *somatic cell nuclear transfer*; v. fig. que sigue). La célula se manipula para que pueda expresar todos sus genes (recuérdese que la mayoría de los genes de una célula adulta diferenciada típica son silenciosos transcripcionalmente). Es probable que este procedimiento, permitiéndo-

(Continúa)

CUADRO 13-7

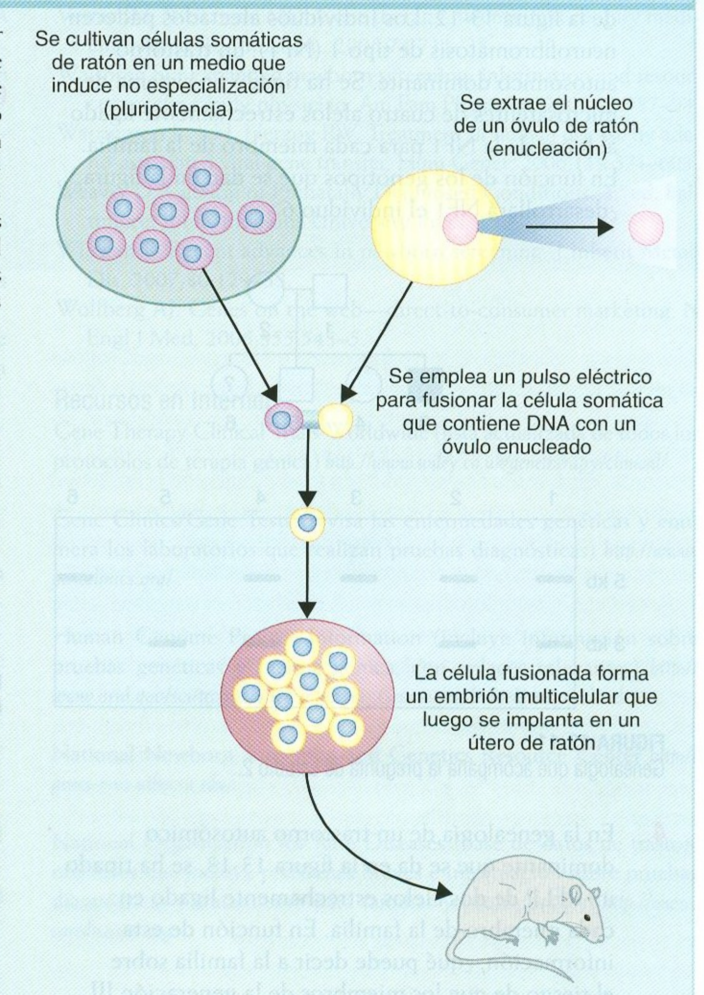
Terapia en la línea germinal, mejora genética, clonación humana y células madre embrionarias: cuestiones controvertidas en genética médica *(cont.)*

le avanzar hasta un embarazo a término, pueda usarse para producir un ser humano (clonación reproductiva). Algunos argumentan que la clonación humana ofrece a las parejas sin hijos la oportunidad de tener hijos con los que están biológicamente emparentados o incluso reemplazar a un hijo muerto. No obstante, es importante tener en cuenta que un clon sólo es una *copia* genética. El ambiente del individuo, que también desempeña un papel importante en el desarrollo, no puede reproducirse. Además, la gran mayoría de los intentos de clonación de mamíferos fracasan: en la mayoría de los casos, el embrión muere o presenta malformaciones flagrantes. Dado que las consecuencias de la clonación reproductiva humana serían similares casi con toda seguridad, la práctica totalidad de los científicos condenan la clonación reproductiva de seres humanos.

Es importante distinguir la clonación reproductiva de la clonación y el cultivo de células con propósitos terapéuticos. Las **células madre embrionarias** (ESC, del inglés *embryonic stem cells*), que derivan de la masa de células interna de los embriones en la etapa blastocítica, pueden clonarse y cuentan con el potencial único de diferenciarse en cualquier tipo de célula del cuerpo humano (pluripotencia). Por ejemplo, potencialmente pueden formar neuronas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o miocitos cardíacos para el tratamiento de la isquemia cardíaca. Sin embargo, con la tecnología actual, el embrión es destruido para obtener ESC y esto resulta controvertido en muchos círculos. Investigaciones actuales están intentando inducir pluripotencia en células adultas diferenciadas. También hay en marcha investigaciones para extraer células únicas utilizables de embriones blastoméricos de tres días (como en el diagnóstico genético preimplantacional) para no destruir los embriones. Falta por ver si estas tecnologías son capaces de producir células que tengan la misma flexibilidad y utilidad que las ESC.

Un problema del uso de células derivadas de ESC es que podrían inducir una respuesta inmunitaria en el receptor. Este problema podría solventarse en gran parte si se dispusiera de clones de ESC de numerosas personas con distintos tipos de MHC (complejo mayor de histocompatibilidad). Entonces se buscaría las ESC adecuadas para el receptor desde el punto de vista inmunológico. No obstante, en estos momentos la mayoría de los investigadores sólo disponen de un número limitado de líneas de ESC. Otra propuesta sería utilizar la SCNT con las propias células de un paciente para crear ESC con una secuencia de DNA idéntica a la del paciente.

Aunque estas tecnologías ofrecen la esperanza de un tratamiento eficaz para algunas enfermedades rebeldes, también plantean espinosos problemas éticos. Sin duda, las decisiones referentes a su uso deben basarse en las aportaciones constructivas de científicos, especialistas legales y filósofos, entre otros.



Transferencia nuclear de células somáticas (SCNT) para crear un clon de ratón. Se cultiva una célula somática diploide de ratón (p. ej., un fibroblasto), que crece en medios que la convierten en pluripotente. Se fusiona con un óvulo enucleado, creando un embrión con una célula diploide. Se permite que el embrión se desarrolle hasta la fase multicelular y se implanta en un útero de ratón. El ratón resultante es genéticamente idéntico (un clon) al ratón del que proviene la célula somática.

Preguntas de estudio

1. Se acaba de iniciar un programa de cribado neonatal de una enfermedad metabólica. De 100.000 recién nacidos, una prueba definitiva reveló que 100 estaban afectados por la enfermedad. La prueba de cribado determinó que 93 de ellos estaban afectados y 7 no. Además, identificó a 1.000 recién nacidos que más tarde resultaron no estar afectados. Calcule la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba de cribado y especifique la tasa de falsos positivos y falsos negativos.

2. Examine la familia que se muestra en la genealogía de la figura 13-11. El individuo 3 tiene PKU, una enfermedad autosómica recesiva. Se ha analizado un RFLP de dos alelos estrechamente ligado al locus de la PKU en cada miembro de la familia; en la figura se dan los genotipos de cada individuo. Los alelos marcadores tienen 5 y 3 kb de tamaño. En función de los genotipos del marcador ligado, el individuo 6 ¿está afectado, es un portador heterocigótico o un homocigoto normal?

Preguntas de estudio *(cont.)*

3. Examine la familia que se muestra en la genealogía de la figura 13-12. Los individuos afectados padecen neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), un trastorno autosómico dominante. Se ha tipado un sistema de microsatélites de cuatro alelos estrechamente ligado al locus de la NF1 para cada miembro de la familia. En función de los genotipos que se dan en la figura, ¿desarrollará NF1 el individuo 6?

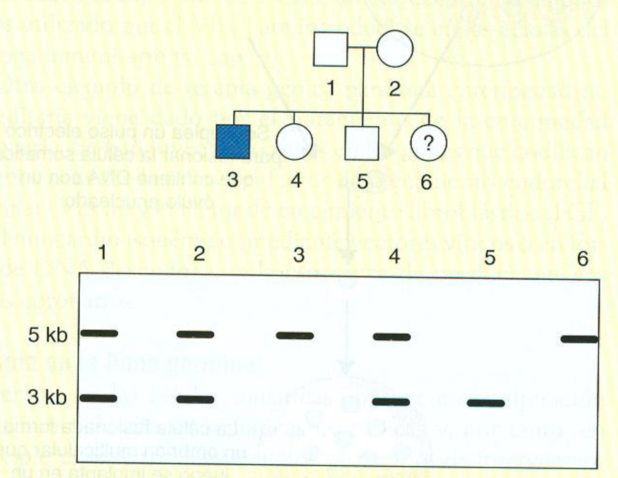


FIGURA 13-11
Genealogía que acompaña la pregunta de estudio 2.

4. En la genealogía de un trastorno autosómico dominante que se da en la figura 13-13, se ha tipado un RFLP de dos alelos estrechamente ligado en cada miembro de la familia. En función de esta información, ¿qué puede decir a la familia sobre el riesgo de que los miembros de la generación III tengan el trastorno? ¿Cómo podría mejorarse la exactitud diagnóstica en este caso?

5. Compare las ventajas e inconvenientes de la amniocentesis y el muestreo de vellosidades coriónicas (BC).

6. ¿Qué tipo de terapia génica sería más apropiada para la enfermedad de Huntington? ¿Por qué?

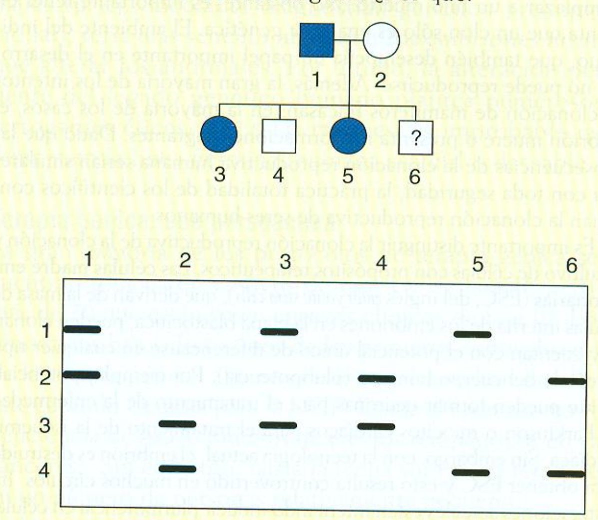


FIGURA 13-12
Genealogía que acompaña la pregunta de estudio 3.

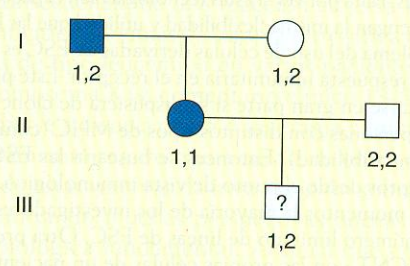


FIGURA 13-13
Genealogía que acompaña la pregunta de estudio 4.

Bibliografía recomendada

Aitken DA, Crossley JA, Spencer K. Prenatal screening for neural tube defects and aneuploidy. 5.ª ed. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, vol. 1. Nueva York: Churchill Livingstone; 2007. pp. 636–78.

Alexander BL, Ali RR, Alton EW, et al. Progress and prospects: gene therapy clinical trials (part 1). Gene Ther 14. 2007;20:1439–47.

Cavazzana-Calvo M, Fischer A. Gene therapy for severe combined immunodeficiency: are we there yet? J Clin Invest. 2007;117:1456–65.

Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2007—an update. J Gene Med. 2007;9:833–42.

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. J Pediatr. 2008;153:S4–14.

Fischer A, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. Lancet. 2008;371:2044–7.

Fragouli E. Preimplantation genetic diagnosis: Present and future. J Assist Reprod Genet. 2007;24:201–7.

Gaffney MM, Hynes SO, Barry F, O'Brien T. Cardiovascular gene therapy: Current status and therapeutic potential. Br J Pharmacol. 2007;152:175–88.

Gross S, Cuckle H. Prenatal screening and diagnosis—an introduction. Amer J Med Genet Part C. 2007;145C:1–4.

Heshka JT, Palleschi C, Howley H, et al. A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing. Genet Med. 2008;10:19–32.

Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear reprogramming and pluripotency. Nature. 2006;441:1061–7.

Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. Letting the genome out of the bottle-will we get our wish? N Engl J Med. 2008;358:105–7.

Jaenisch R. Human cloning—the science and ethics of nuclear transplantation. N Engl J Med. 2004;351:2878–91.

Kim DH, Rossi JJ. Strategies for silencing human disease using RNA interference. Nat Rev Genet. 2007;8:173–84.

Lau TK, Leung TN. Genetic screening and diagnosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005;17:163–9.

Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down syndrome. N Engl J Med. 2005;353:2001–11.

McCabe LL, McCabe ER. Expanded newborn screening: implications for genomic medicine. Annu Rev Med. 2008;59:163–75.

O'Connor TP, Crystal RG. Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. Nat Rev Genet. 2006;7:261–76.

Pagon RA, Tarczy-Hornoch P, Baskin PK, et al. Gene tests—gene clinics: genetic testing information for a growing audience. Hum Mutat. 2002;19:501–9.

Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. Annu Rev Biochem. 2008;77:701–26.

Scheuner MT, Sieverding P, Shekelle PG. Delivery of genomic medicine for common chronic adult diseases: a systematic review. JAMA. 2008;299:1320–34.

Sekizawa A, Purwosunu Y, Matsuoka R, et al. Recent advances in non-invasive prenatal DNA diagnosis through analysis of maternal blood. J Obstet Gynaecol Res. 2007;33:747–64.

Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis. Lancet. 2004;363:1633–41.

Shulman LP, Simpson JL. Techniques for prenatal diagnosis. 5.ª ed. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, vol. 1. Nueva York: Churchill Livingstone: 2007. p. 679–702.

South ST, Chen Z, Brothman AR. Genomic medicine in prenatal diagnosis. Clin Obstet Gynecol. 2008;51:62–73.

Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. Amer J Med Genet Part C. 2007;145C:18–32.

Stoller JK, Aboussouan LS: α1-Antitrypsin deficiency. Lancet 2005;365:2225–36.

Van Voorhis BJ. Clinical practice. In vitro fertilization. N Engl J Med. 2007;356:379–86.

Verma IM, Weitzman MD. Gene therapy: twenty-first century medicine. Annu Rev Biochem. 2005;74:711–38.

Waisbren SE. Expanded newborn screening: information and resources for the family physician. Am Fam Physician. 2008;77:987–94.

Warrington Jr. KH, Herzog RW. Treatment of human disease by adeno-associated viral gene transfer. Hum Genet. 2006;119:571–603.

Weaver D. Catalog of Prenatally Diagnosed Conditions. 3.ª ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.

Wilcken B. Recent advances in newborn screening. J Inherit Metab Dis. 2007;30:129–33.

Wolfberg AJ. Genes on the web—direct-to-consumer marketing. N Engl J Med. 2006;355:543–5.

Recursos en Internet

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide (lista actualizada de todos los protocolos de terapia génica) *http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/*

Gene Clinics/Gene Tests (revisa las enfermedades genéticas y enumera los laboratorios que realizan pruebas diagnósticas) *http://www.geneclinics.org/*

Human Genome Project Information (incluye información sobre pruebas genéticas y terapia génica, con enlaces relevantes) *http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genetest.shtml*

National Newborn Screening and Genetics Resource Center *http://genes-r-us.uthscsa.edu/*

National Organization for Rare Diseases (base de datos de trastornos raros que incluye revisiones breves e información sobre pruebas diagnósticas y tratamiento para familias y profesionales) *http://www.rarediseases.org*

Capítulo 14

GENÉTICA Y MEDICINA PERSONALIZADA

Los avances científicos, tecnológicos y médicos han permitido detectar, diagnosticar y tratar la mayoría de las enfermedades comunes (p. ej., asma, diabetes, hipertensión) en las primeras fases de su curso evolutivo con una eficacia mayor que nunca. No obstante, estos avances dependen en gran medida de la habilidad y el conocimiento de los clínicos, del acceso a los servicios de asistencia sanitaria y de la disponibilidad y asequibilidad de las tecnologías diagnósticas. La mayoría de los profesionales sanitarios siguen un modelo convencional en el cual el paciente acude a la consulta con un conjunto de síntomas y signos que el médico utiliza para ofrecer el diagnóstico «más probable». A continuación, el médico prescribe un tratamiento que considera el más eficaz. Si este tratamiento fracasa, el proceso se repite hasta que se da con un diagnóstico correcto o un tratamiento más eficaz. En este modelo se promueve la prevención de la salud. Sin embargo, su cumplimiento es complicado porque la información sobre los factores de riesgo, así como la percepción del riesgo que tiene el paciente, es aproximada en el mejor de los casos.

La **medicina personalizada** es un modelo en el cual se estima el riesgo personal que tiene cada paciente de sufrir enfermedades comunes y la eficacia previsible de diversos tratamientos a partir de la combinación única de factores de riesgo genéticos y ambientales del paciente. En consecuencia, un profesional sanitario puede predecir el riesgo de una persona de sufrir enfermedades comunes, seleccionar las pruebas diagnósticas para confirmar la presencia de enfermedad y prescribir el mejor tratamiento para tratarla. Idealmente, el conocimiento del riesgo de enfermedad potencia las intervenciones (p. ej., modificación de la alimentación, elección de un tratamiento farmacológico) que no sólo permiten tratar la enfermedad en las primeras fases de su evolución, sino también retrasar su inicio o prevenirla por completo.

La eficacia de la medicina personalizada depende de varios factores. Entre ellos se incluyen la identificación de los factores de riesgo genéticos y ambientales (y sus interacciones) que permiten la predicción exacta del riesgo clínicamente significativo; la demostración de que la evaluación del riesgo individual mejora la exactitud diagnóstica y el resultado del tratamiento; el desarrollo de tecnologías para la evaluación coste-efectiva del genoma de una persona; la construcción de infraestructura que permita a los clínicos acceder a los datos referentes al riesgo, interpretar la información del riesgo y explicar a los pacientes las estimaciones del riesgo a los pacientes; y la elaboración de directrices y políticas sobre cómo debe usarse la información de la evaluación en las aplicaciones clínicas y de investigación. No todos estos objetivos se cumplirán en cada enfermedad común. De hecho, es probable que en muchas enfermedades complejas no haya alternativa al modelo convencional en el futuro cercano porque se sabe muy poco de su etiología y fisiopatología. No obstante, en algunas enfermedades comunes y respuestas farmacológicas ya se están adaptando al entorno clínico pruebas genéticas y, en algunos casos, la medicina personalizada.

En el presente capítulo describimos el modo en que las nuevas tecnologías permiten que la evaluación de los genomas humanos individuales sean ampliamente accesibles, cómo la información genómica se está utilizando para tomar decisiones personales sobre salud y las implicaciones de la atención personalizada.

> La medicina personalizada consiste en usar la combinación única de cada persona de factores de riesgo genéticos y ambientales para realizar predicciones acerca del riesgo patológico de la persona individual y su respuesta a diversos tratamientos.

UNA TRANSFORMACIÓN IMPULSADA POR LA TECNOLOGÍA

Tradicionalmente, la búsqueda de las variantes genéticas que influyen en las enfermedades complejas comunes ha sido una tarea de mucha envergadura y ha supuesto uno de los principales obstáculos para el desarrollo de la medicina personalizada. El método más habitual para encontrar estas variantes consistía en estudiar si polimorfismos de los genes candidatos estaban asociados al riesgo de la enfermedad en un pequeño grupo de pacientes no emparentados con el mismo fenotipo (p. ej., diabetes, obesidad). Esto era problemático, en parte porque era difícil escoger los genes candidatos más adecuados, porque las pequeñas cohortes ofrecían una potencia estadística limitada y porque el proceso del genotipado o la secuenciación era un trabajo intensivo y caro. Esta situación cambió espectacularmente la última década con el desarrollo de tecnologías que permiten interrogar millones de polimorfismos por persona de manera barata y eficaz (cuadro 14-1). Estas tecnologías, junto con los avances de la estadística y la computación, permitieron la aplicación de nuevos métodos como los estudios de asociación genómica (v. cap. 8), así como el estudio de cohortes mucho más amplias con miles o decenas de miles de personas. Además, estas nuevas tecnologías de genotipado y secuenciación del DNA permiten desarrollar pruebas clínicas coste-efectivas que aprovechan las variantes de riesgo descubiertas recientemente.

CUADRO 14-1
Evaluar tu genoma

El conocimiento de la composición genética de una persona será sin duda un instrumento importante para tomar mejores decisiones sobre la salud, la asistencia médica y quizá, también, el estilo de vida. Hasta hace poco, evaluar el genoma como conjunto era bastante caro y sólo se hacía en laboratorios de investigación. No obstante, las nuevas tecnologías han reducido espectacularmente el coste del análisis del genoma completo y han espoleado el desarrollo de servicios de consumidores que ofrecen estudios genómicos completos directamente al público (v. cap. 13). Estos servicios han sido noticia con rapidez, tanto por su carácter novedoso como por su potencial de informar a la gente de su composición genética.

La mayoría de los servicios genómicos completos ofrecen el genotipado de entre cientos y miles de millones de polimorfismos de nucleótido simple o único (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*). Los SNP que se tipan para los consumidores son los mismos que suelen utilizar los investigadores con el fin de identificar asociaciones entre enfermedades y genes para trastornos multifactoriales comunes como la hipertensión, la diabetes y la obesidad. A medida que se publican asociaciones entre genes y enfermedad, los consumidores que tienen acceso a su información genética pueden evaluar su riesgo de padecer enfermedades genéticas. Además, dado que los datos genéticos de cada persona son permanentes, es posible reevaluar el riesgo con cada descubrimiento nuevo. Sin embargo, muchas de las asociaciones entre SNP y enfermedad comunicadas a los consumidores son relativamente débiles y pueden ser malinterpretadas por el consumidor lego (v. cap. 13).

Más recientemente, se ha puesto a disposición del público la secuenciación del genoma completo. Este servicio sigue siendo caro y, por tanto, su aplicación está muy limitada. Además, es discutible que la comprensión de los riesgos relacionados con la salud aumente si se conoce aproximadamente el 99% del genoma que no codifica proteínas. Una estrategia alternativa consiste en secuenciar sólo los exones que contienen proteínas. En cualquier caso, las mismas advertencias mencionadas en el párrafo anterior para el tipado de los SNP de todo el genoma se aplican a la secuenciación genómica completa.

IMPACTO DE LA GENÓMICA

Farmacogenética

Muchas de las bebidas y alimentos que ingerimos cada día (p. ej., café, té) contienen miles de compuestos complejos que debemos procesar. Algunos de los compuestos nunca abandonan el tubo digestivo, pero la mayoría son absorbidos, distribuidos, metabolizados y eliminados (esto es, biotransformados) en varios productos que se utilizan de manera inmediata, se almacenan o se excretan. Los compuestos sintetizados exógenamente que se administran para lograr un efecto específico en el cuerpo humano (p. ej., los fármacos) también sufren una biotransformación y la eficacia y velocidad con que lo hacen varía de una persona a otra. Además, la respuesta de la diana de un fármaco (p. ej., enzimas, receptores) también puede variar entre individuos. El estudio de las variantes genéticas individuales que modifican las respuestas humanas a los fármacos se denomina **farmacogenética**; la evaluación de la acción de numerosos genes de manera simultánea se llama **farmacogenómica**.

Predicción genética de las respuestas adversas graves a los fármacos

En la última década se han llevado a cabo intentos ambiciosos para avanzar en el conocimiento de la farmacogenética. Esto se ha debido, en parte, a las expectativas de que, gracias al uso de la farmacogenética, podamos perfilar las diferencias del DNA entre los individuos y predecir así las respuestas a distintos medicamentos. Por ejemplo, un perfil genético (esto es, el resumen de los alelos de riesgo de una persona) podría predecir quién tiene más o menos probabilidades de responder a un fármaco o sufrir una **reacción adversa grave al fármaco**.

Muchos fármacos tienen una tasa de respuesta de entre el 25 y el 75%. Por ejemplo, se ha observado que los inhibidores de la ACE y los bloqueantes β son ineficaces o sólo parcialmente eficaces hasta en el 70% de los pacientes hipertensos. El uso de estos fármacos en personas con pocas probabilidades de responder aumenta la incidencia de las reacciones adversas graves y se suma a la carga de los costes de la asistencia sanitaria. Sin embargo, para la mayoría de los fármacos no existen pruebas capaces de determinar quién responderá y quién no, por lo que en su mayor parte se administran siguiendo el método de prueba y error.

Muchos fármacos tienen efectos adversos de importancia clínica, y de los aproximadamente 1.200 fármacos aprobados en Estados Unidos en torno al 15% están asociados a una incidencia significativa de reacciones adversas graves. Un análisis muy citado que se llevó a cabo a mediados de la década de 1990 indicó que casi dos millones de personas son hospitalizadas todos los años debido a efectos adversos a los fármacos, y que aproximadamente 100.000 personas mueren por su causa, aun cuando se prescriben y administran correctamente. Estudios de Europa y Australia han arrojado resultados similares. Así, la identificación de los perfiles genéticos que predicen la respuesta de una persona a los fármacos probablemente aumente la eficacia global y la inocuidad de los fármacos.

En estos momentos se dispone de pruebas de detección de un puñado de alelos que predicen reacciones adversas graves. Por ejemplo, la tiopurina metiltransferasa (TPMT) es una enzima que inactiva los fármacos tiopurínicos (p. ej., 6-mercaptopurina, azatioprina), que se utilizan con frecuencia para tratar la leucemia linfática aguda y para prevenir el rechazo de los trasplantes de órganos. Una mutación del gen *TPMT* reduce la actividad de la enzima. Alrededor de 1 de cada 300 personas de ascendencia europea es homocigótica para esta mutación, y estos pacientes pueden experimentar supresión de la médula ósea potencialmente mortal si se exponen a fármacos tiopurínicos. La presencia de estas variantes puede evaluarse mediante genotipado o análisis enzimáticos; en la actualidad, su uso es habitual antes de la administración de tiopurinas.

La respuesta de cada persona a las sustancias químicas naturales y sintéticas está determinada en parte por polimorfismos génicos que controlan las vías de biotransformación y la diana de la sustancia.

Tratamiento farmacológico personalizado

Uno de los principales problemas de la farmacogenética es la selección de dianas adecuadas (p. ej., una enzima, citocina o receptor de superficie celular concreto) que podrían ser susceptibles a la manipulación por un fármaco. Para identificar polimorfismos asociados a una susceptibilidad variable a la enfermedad (esto es, una posible diana de un fármaco) o polimorfismos que modifican la respuesta humana a un fármaco, se utilizan los resultados de estudios genéticos. Por ejemplo,

el síndrome del intervalo QT largo (síndrome del LQT; v. cap. 12) puede tener su origen en 1 de al menos 10 genes diferentes cuyos productos proteicos afectan a la actividad de los canales iónicos en las células cardíacas (p. ej., los canales del sodio y del calcio). Dado que hay varios fármacos que bloquean los canales del sodio y del calcio, es posible emplear el perfil genético de una persona para escoger el mejor fármaco para el tratamiento del síndrome del LQT. En este caso, la relación entre la enfermedad y la diana está bien caracterizada.

Los polimorfismos de los genes que codifican el angiotensinógeno, la enzima de conversión de la angiotensina (ACE, del inglés *angiotensin-converting enzyme*) y el receptor de la angiotensina II de tipo I se han asociado a diferentes respuestas a los fármacos antihipertensores. Por ejemplo, el gen *ACE* contiene una secuencia de 190 pb que puede estar presente (alelo *I*) o suprimida (alelo *D*). Las personas que son homocigóticas para el alelo *D* responden mejor a los inhibidores de la ACE. La respuesta a los bloqueantes β antihipertensores se ha asociado a polimorfismos de los genes que codifican subunidades del receptor β-adrenérgico (tabla 14-1). Ninguna de estas variantes se analiza normalmente antes de iniciar un tratamiento antihipertensor, pero hay en marcha estudios para determinar en qué casos esta información, junto con los factores de riesgo ambientales como el tabaquismo y la alimentación, podría facilitar el desarrollo de un tratamiento personalizado.

Muchos de los efectos fisiológicos de la variación en la respuesta a los fármacos se conocen desde hace décadas. Una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), que se estima afecta a más de 200 millones de personas de todo el mundo, causa una mayor sensibilidad a la primaquina, un antipalúdico, produciendo una anemia hemolítica aguda. El metabolismo de la isoniazida (un fármaco que se usa habitualmente para tratar la tuberculosis) está muy influido por un alelo del gen que codifica la *N*-acetiltransacetilasa 2 (*NAT2*), la enzima que se emplea para acetilar, e inactivar, la isoniazida. Se sabe que las personas que son homocigóticas para este alelo son inactivadores lentos y presentan un mayor riesgo de experimentar efectos secundarios que las personas que metabolizan la isoniazida con más rapidez. Alrededor de la mitad de las personas de ascendencia europea o africana son inactivadores lentos, pero esta cifra es inferior en los individuos originarios del este de Asia. La succinilcolina es un fármaco que se emplea a menudo en la anestesia para inducir parálisis muscular a corto plazo. En general, los efectos de la succinilcolina duran sólo unos minutos, hasta que éste es degradado rápidamente en el plasma por la butirilcolinesterasa circulante. Varios alelos del gen que codifica la butirilcolinesterasa reducen la actividad de la enzima. Las personas que son homocigotos o heterocigotos compuestos para estos alelos muestran una capacidad reducida de inactivar la succinilcolina. Esto puede producir parálisis prolongada e insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica durante varias horas.

En cada ejemplo, una persona que tiene un alelo relativamente frecuente podría, al exponerse a una sustancia química concreta, experimentar un efecto farmacológico imprevisto. Se han descubierto variantes enzimáticas que producen un efecto mucho más amplio en la respuesta corporal a múltiples fármacos. Un ejemplo es la debrisoquina hidroxilasa, una enzima codificada por el gen *CYP2D6*. Este gen forma parte de la superfamilia del citocromo P450, que codifica numerosas enzimas distintas responsables de la biotransformación de compuestos con estructuras químicas muy diferentes. Los polimorfismos de *CYP2D6* afectan al metabolismo de más del 25% de la totalidad de los fármacos, incluyendo los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, los neurolépticos y los antidepresivos tricíclicos (fig. 14-1). Todos son ejemplos de perfiles genéticos relativamente sencillos (esto es, polimorfismos únicos) que afectan a la respuesta farmacológica.

TABLA 14-1

Ejemplos de efectos de los polimorfismos génicos en la respuesta a los fármacos

Gen	Enzima/Diana	Fármaco	Respuesta clínica
CYP2D6	Citocromo P4502D6	Codeína	Las personas homocigóticas para una mutación inactivadora no metabolizan la codeína en morfina y, por tanto, no experimentan ningún efecto analgésico
CYP2C9	Citocromo P4502C9	Warfarina	Las personas heterocigóticas para un polimorfismo necesitan una dosis inferior de warfarina para mantener la anticoagulación
VKORC1	Vitamina K epóxido reductasa	Warfarina	Las personas heterocigóticas para un polimorfismo necesitan una dosis inferior de complejo de warfarina, subunidad 1, para mantener la anticoagulación
NAT2	*N*-Acetiltransferasa 2	Isoniazida	Las personas homocigóticas para polimorfismos de acetilación lenta son más susceptibles a los efectos adversos de la isoniazida
TPMT	Tiopurina *S*-metiltransferasa	Azatioprina	Las personas homocigóticas para una mutación inactivadora desarrollan efectos adversos graves si reciben dosis estándar de azatioprina
ADRB2	Receptor β-adrenérgico	Salbutamol	Las personas homocigóticas para un polimorfismo empeoran con el uso regular de salbutamol
KCNE2	Canales del potasio, activado con voltaje	Claritromicina	Las personas heterocigóticas para un polimorfismo son más susceptibles a las arritmias potencialmente mortales
SUR1	Receptor de la sulfonilurea 1	Sulfonilureas	Las personas heterocigóticas para polimorfismos muestran una sensibilidad reducida a la secreción de insulina estimulada por sulfonilurea
F5	Factor de coagulación V (Leiden)	Anticonceptivos orales	Las personas heterocigóticas para un polimorfismo presentan un riesgo elevado de trombosis venosa

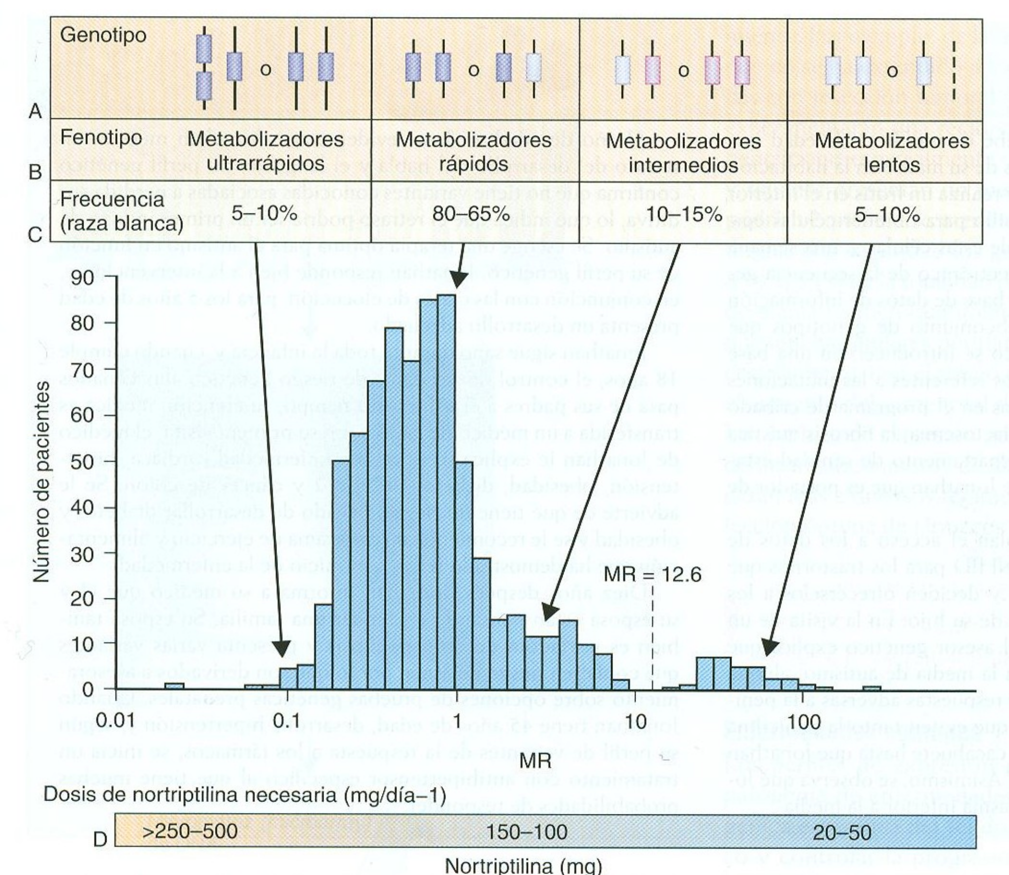


FIGURA 14-1
Relaciones genotipo-fenotipo entre los polimorfismos de *CYP2D6* y el metabolismo farmacológico. **A**, Posibles genotipos en el locus *CYP2D6*. Los alelos completamente funcionales del gen *CYP2D6* se indican con recuadros *rojos*, los alelos con actividad reducida en *naranja* y los alelos con actividad nula (esto es, inactivos) en *amarillo*. **B**, La capacidad de metabolizar numerosos fármacos varía en función del genotipo del *CYP2D6* del individuo. **C**, Distribución de las frecuencias fenotípicas evaluadas en una población de americanos de origen europeo determinada por el cociente metabólico en orina de la debrisoquina y la 4-hidroxi-debrisoquina. **D**, Los metabolizadores lentos necesitan una dosis inferior del antidepresivo nortriptilina y los metabolizadores ultrarrápidos necesitan una dosis superior para obtener la misma concentración plasmática.

(Adaptado de Meyers U. Pharmacogenetics—five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet. 2004;5:669-76.)

Probablemente muchas respuestas a los fármacos están determinadas por perfiles mucho más complejos, compuestos de múltiples polimorfismos en múltiples loci.

Dos variantes frecuentes de *CYP2C9* (*CYP2C9*2* y *CYP2C9*3*), otro gen del citocromo P450, influyen en el metabolismo de la warfarina, un anticoagulante. Las frecuencias de estos alelos varían entre el 6 y el 12% en las poblaciones de origen europeo, pero están presentes en frecuencias mucho menores en los africanos subsaharianos y los individuos del este asiático. La warfarina se emplea ampliamente para prevenir al trombrosis; no obstante, debido a la variación existente en las dosis necesarias, son frecuentes las complicaciones hemorrágicas del tratamiento con warfarina. Por tanto, hay que comprobar de manera regular el grado de anticoagulación de la persona para que la dosis de warfarina administrada prevenga la trombosis evitando una hemorragia excesiva. Las personas que tienen al menos una copia de *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3* necesitan menos warfarina para obtener una anticoagulación eficaz que la población general. De acuerdo con esta observación, a las dosis estándar, las complicaciones hemorrágicas son más habituales en las personas portadoras de los alelos *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3*. Así, las variantes de *CYP2C9* influyen tanto en el metabolismo de la warfarina como en los resultados adversos asociados a la misma. La variación genética de una de las dianas farmacológicas de la warfarina, la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1; v. tabla 14-1), también ayuda a predecir la respuesta de una persona al fármaco. Pueden llevarse a cabo pruebas genéticas de CYP2C9 y VKORC1 para ayudar a calibrar la dosis de warfarina.

Poco a poco, la farmacogenética y la farmacogenómica están empezando a cambiar la manera en que se ejerce la medicina, aunque la velocidad del cambio probablemente se acelere en las próximas décadas (cuadro 14-2). Una de las principales cuestiones referentes a todos los alelos asociados a la respuesta farmacológica es si analizar estos alelos afectará al manejo clínico de los pacientes y, en caso afirmativo, hasta qué punto. El perfil genético de la respuesta a un fármaco puede ser importante si éste se emplea con frecuencia en la práctica clínica y si la respuesta al mismo es médicamente importante, si los efectos terapéuticos y tóxicos del fármaco son difíciles de evaluar y determinar clínicamente, si los efectos adversos son difíciles de predecir con la información existente, y si un perfil ofrece resultados fácilmente interpretables con una sensibilidad y una especificidad elevadas. Hasta la fecha, no hay estimaciones de cuántas combinaciones de perfiles farmacológicos y genéticos probablemente cumplirán estos criterios. No obstante, es probable que estos perfiles farmacogenéticos sean útiles al menos en algunas circunstancias clínicas.

Las pruebas genéticas para detectar polimorfismos asociados a la variación del metabolismo o la eficacia de un fármaco pueden llevar una mejor predicción de la respuesta de una persona a un fármaco y reducir la incidencia de efectos secundarios relacionados con el mismo.

Diagnóstico y monitorización de las enfermedades comunes

En las secciones anteriores hemos explicado cómo puede utilizarse la información genómica para personalizar las evaluacio-

CUADRO 14-2
Genómica personal

Es el año 2025. Jonathan es un bebé de una hora de edad que duerme cómodamente en los brazos de su madre en la habitación en que nació. Entra una enfermera y realiza un frotis en el interior de la boca de Jonathan con un cepillo para obtener células epiteliales bucales. Se extrae el DNA de estas células y, una semana después, se deposita un resumen electrónico de la secuencia genómica completa de Jonathan en la base de datos de información sanitaria nacional (NHID). Un subconjunto de genotipos que representan un perfil genético único se introducen en una base de datos forense nacional. Los datos referentes a las mutaciones causantes de los trastornos incluidos en el programa de cribado neonatal, incluyendo la PKU, la galactosemia, la fibrosis quística y la drepanocitosis, se envían al departamento de sanidad estatal. Se notifica a los progenitores de Jonathan que es portador de drepanocitosis.

Los padres de Jonathan controlan el acceso a los datos de riesgo genético depositados en el NHID para los trastornos que suelen manifestarse en la infancia, y deciden ofrecérselos a los profesionales sanitarios pediátricos de su hijo. En la visita de un mes de edad de los niños sanos, el asesor genético explica que Jonathan tiene un riesgo superior a la media de autismo, alergia al cacahuete, otitis media crónica y respuestas adversas a la penicilina. Se recomienda a sus padres que eviten tanto la penicilina como los productos que contengan cacahuete hasta que Jonathan pueda someterse a pruebas directas. Asimismo, se observa que Jonathan tiene un riesgo genético de asma inferior a la media.

Al año de edad, se hace evidente que Jonathan muestra un retraso del desarrollo del habla y el lenguaje. Su perfil genético confirma que no tiene variantes conocidas asociadas a pérdida auditiva, lo que indica que el retraso podría ser un primer indicio de autismo. Se escoge una terapia óptima para el autismo en función de su perfil genético. Jonathan responde bien a la intervención y, en conjunción con las clases de elocución, para los 5 años de edad presenta un desarrollo adecuado.

Jonathan sigue sano durante toda la infancia y, cuando cumple 18 años, el control de sus datos de riesgo genético almacenados pasa de sus padres a él. Al mismo tiempo, su atención médica es transferida a un médico de familia. En su primera visita, el médico de Jonathan le explica su riesgo de enfermedad cardíaca, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo 2 y cáncer de colon. Se le advierte de que tiene un riesgo elevado de desarrollar diabetes y obesidad y se le recomienda un programa de ejercicio y alimentación que ha demostrado retrasar el inicio de la enfermedad.

Diez años después, Jonathan informa a su médico que él y su esposa están pensando en fundar una familia. Su esposa también es portadora de drepanocitosis y presenta varias variantes que confieren riesgo de asma, por lo que son derivados a asesoramiento sobre opciones de pruebas genéticas prenatales. Cuando Jonathan tiene 45 años de edad, desarrolla hipertensión y, según su perfil de variantes de la respuesta a los fármacos, se inicia un tratamiento con antihipertensor específico al que tiene muchas probabilidades de responder.

nes del riesgo de sufrir enfermedades comunes y las respuestas a los fármacos. La información genómica también puede emplearse para facilitar el diagnóstico de las enfermedades y controlar las respuestas terapéuticas. Por ejemplo, es posible usar una micromatriz o *microarray* (v. cap. 3) para estimar el grado de expresión de cada gen (esto es, la cantidad de mRNA que se transcribe) en un tejido determinado. Estos perfiles de expresión génica pueden utilizarse para identificar patrones de expresión génica asociados a enfermedades específicas (p. ej., transcripción elevada de un oncogén o transcripción reducida de un gen inhibidor tumoral en el tejido tumoral). Esta información puede ayudar a distinguir diferentes tipos de cánceres, diferentes tipos de infecciones u otros fenotipos asociados a enfermedad.

Genómica del cáncer

Cada célula cancerosa alberga numerosas alteraciones de la secuencia de DNA y el número de copias que afectan a los genes o secuencias reguladoras, muchas veces acompañadas de modificaciones epigenéticas reversibles. Estas alteraciones perturban la expresión o la actividad de entre cientos y miles de genes. En conjunto, estas alteraciones producen la alteración o inhibición de diversas vías celulares que controlan características cancerosas como el crecimiento o las metástasis, y determinan, en parte, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. La genómica del cáncer es el estudio de las alteraciones asociadas al DNA que acompañan al cáncer con el objetivo global de mejorar la prevención, la detección, el diagnóstico y el tratamiento de los cánceres comunes.

Una aplicación especialmente importante de la genómica en el cáncer ha sido el uso de análisis de expresión génica de todo el genoma para obtener una imagen de la actividad génica de un tumor en un momento determinado. Esto ha facilitado la elaboración de esquemas de clasificación basados en perfiles de expresión de muchos tipos de cáncer, incluyendo la leucemia, el linfoma y los cánceres de mama, pulmón, colon y cerebral. Esta información puede emplearse, por ejemplo, para afinar el pronóstico, orientar la aplicación de terapias biológicas convencionales y dirigidas e identificar dianas para el desarrollo de nuevos fármacos (fig. 14-2).

En la actualidad, a menudo es difícil predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer en función de la información fenotípica tradicional como el tipo de tumor (T), el hecho de si el cáncer se encuentra en los ganglios o nódulos linfáticos cercanos (N) y los indicios de metástasis (M). En estos momentos, la determinación del estadio del cáncer mediante el sistema TMN es lo habitual en la mayoría de los tumores sólidos, pero con frecuencia estos estadios no son predictivos del pronóstico ni la respuesta al tratamiento. El perfil de la expresión génica puede ayudar a diferenciar los cánceres que se confunden fácilmente (p. ej., linfoma de Burkitt y linfoma difuso de células B grandes). Asimismo, puede facilitar la identificación de subconjuntos de tumores del mismo estadio TMN que podrían tener resultados muy distintos. En la actualidad se dispone de varios perfiles de expresión génica para la evaluación del pronóstico del cáncer de mama y se han establecido perfiles de expresión génica que preceden la recidiva de otros tipos de cáncer. Ensayos prospectivos determinarán hasta qué punto el uso de los perfiles de expresión ofrece beneficios clínicos, pero se prevé que permita una mejora sustancial en el tratamiento del cáncer.

El método convencional para tratar el cáncer ha consistido en ofrecer un tratamiento en función del tejido u órgano donde se originó el cáncer. Sin embargo, a menudo personas con el mismo tipo de cáncer presentan anomalías genéticas diferentes en sus tumores, lo que resulta en respuestas diferentes al trata-

FIGURA 14-2
Predicción del resultado de la enfermedad según el perfil de expresión génica. El resultado clínico de los individuos con cáncer de pulmón *(tumor rodeado con un círculo en la radiografía)* se predice analizando la expresión de un conjunto de genes que se sabe que están regulados anormalmente en las células del cáncer de pulmón. Para cada tumor individual, se extrae RNA, que se pone en una micromatriz o *microarray*, y se mide la expresión de cada gen. *Abajo*, Cada columna representa el perfil de expresión de un tumor diferente. La expresión reducida de un gen en un tumor pulmonar en comparación con otros tumores pulmonares se indica en color *verde*, y la expresión elevada, en *rojo*. El resultado de la enfermedad se muestra a la derecha, donde el *blanco* indica personas con enfermedad metastásica (mal resultado) y el *negro* indica ausencia de metástasis (buen resultado).

miento. Por ejemplo, de las mujeres jóvenes con cáncer de mama que no se ha extendido a los ganglios linfáticos y que son tratadas con resección tumoral y radioterapia local, sólo el 20-30% experimentarán una recidiva. Este subgrupo de mujeres podría beneficiarse especialmente de la quimioterapia complementaria, y quienes presentan un menor riesgo de recidiva (la mayoría) podrían beneficiarse menos. No obstante, al ser imposible distinguir con seguridad los grupos de alto y bajo riesgo, entre el 85 y el 95% de la totalidad de las mujeres con este tipo de cáncer de mama reciben quimioterapia complementaria. Esto significa que muchas mujeres podrían someterse a este tratamiento innecesariamente, con el riesgo de complicaciones farmacológicas y el aumento del coste total de la atención sanitaria que conlleva. Los perfiles de expresión génica tienen el potencial de ayudar a delinear subconjuntos de cánceres que probablemente responderán más a diversos regímenes terapéuticos y de orientar la selección óptima de fármacos para cada individuo.

Los perfiles de expresión génica de los cánceres están ayudando a mejorar la clasificación de diferentes tipos de tumores y pueden servir para orientar el tratamiento.

Enfermedades comunes

Los perfiles de expresión génica se utilizan para estudiar la patogenia de enfermedades comunes y controlar la actividad génica específica del tejido con el fin de facilitar el diagnóstico y controlar la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, los perfiles de expresión génica de los leucocitos circulantes de pacientes con diabetes de tipo 1 han revelado una expresión elevada de un gran número de genes proinflamatorios. La expresión de algunos de estos genes también está elevada en las personas con artritis reumatoide, lo que indica que algunos trastornos autoinmunes podrían tener perfiles de expresión génica comunes. Una prueba de cribado basada en estos perfiles podría permitir un diagnóstico más precoz o identificar a las personas de alto riesgo que podrían beneficiarse de una atención preventiva. También hay estudios en marcha para determinar si los perfiles de expresión génica pueden predecir el resultado en las personas infectadas por patógenos como la malaria, el VIH 1 y la tuberculosis.

Raza y evaluación genética de la ascendencia individual

Una cuestión importante y controvertida en la medicina personalizada es si la raza de una persona —utilizando su significado histórico de descriptor de su origen africano, asiático, europeo, nativo americano y nativo de las islas del Pacífico— o su ascendencia es útil para realizar predicciones sobre los riesgos relacionados con la salud. Tradicionalmente, era habitual utilizar la raza para predecir la probabilidad de que una persona sea portadora de una variante genética concreta que influye en la susceptibilidad a una enfermedad o respuesta farmacológica. Esta práctica se basa en parte en la observación de que las diferencias en la salud son frecuentes entre los grupos étnicos. Por ejemplo, la incidencia del cáncer de próstata es el doble en los varones afroamericanos que en los varones de origen europeo. Otros trastornos cuya prevalencia o resultado varía entre los grupos raciales son la hipertensión, la insuficiencia renal, el parto prematuro y la diabetes de tipo 2. Sin embargo, no está claro si los factores de riesgo genéticos explican, ni siquiera en parte, estas diferencias.

Probablemente muchas diferencias relacionadas con la salud están influidas en mayor medida por factores ambientales como las diferencias en la alimentación y en la disponibilidad de servicios sanitarios. En consecuencia, el uso de la raza para realizar predicciones sobre si una persona presenta estos factores de riesgo sigue siendo objeto de un debate considerable.

Es importante distinguir entre **raza** y **ascendencia**. Tradicionalmente, la raza se ha empleado para clasificar grandes grupos de personas y puede ser reflejo del origen geográfico, la lengua y diversos atributos culturales que describen un grupo (p. ej., nativos americanos o asiáticos). La ascendencia alude a los orígenes geográficos, históricos o biológicos de los antepasados de la persona, y puede ser compleja en cualquier persona. Por ejemplo, una persona podría tener antepasados de África, Europa y Norteamérica (esto es, una ascendencia compleja), pero identificarse como afroamericano. Por tanto, la raza contiene cierta información biológica sobre la ascendencia, pero los dos conceptos no son equivalentes. El conocimiento de la ascendencia de una persona puede ofrecer información de su composición genética y, por tanto, ser útil para identificar factores genéticos y ambientales subyacentes a las enfermedades comunes. En consecuencia, en los últimos años cada vez es más frecuente utilizar varios centenares de polimorfismos de nucleótido simple o único (SNP) para estimar directamente la ascendencia genética de una persona (fig. 14-3). El grado en el que la raza nos ayuda a predecir las diferencias genéticas que influyen en la salud depende en parte de lo bien que las clasificaciones tradicionales raciales se corresponden con estas inferencias genéticas de la ascendencia individual.

De media, las personas escogidas aleatoriamente de diferentes poblaciones, como africanos subsaharianos, europeos e individuos del este asiático, sólo serán ligeramente más diferentes entre sí que las personas de la misma población, lo cual es reflejo del hecho de que todos los humanos tienen una secuencia de DNA bastante similar (v. cap. 3). Los polimorfismos asociados a enfermedades comunes, como los asociados a la respuesta a los antihipertensores (v. antes), sólo difieren en estas poblaciones en la frecuencia. Pocas (o ninguna) variantes genéticas están presentes en todos los miembros de una de las poblaciones principales y en ninguno de otra población. Por esta razón, la afiliación a la población o la raza no es un predictor fiable de genotipos individuales.

Sin embargo, es posible asignar individuos a grupos que correspondan a diferentes regiones geográficas analizando simultáneamente varios cientos de variantes o más, como por ejemplo SNP (v. fig. 14-3). La frecuencia de estas variantes difiere entre regiones geográficas porque nuestros antepasados tenían más probabilidades de emparejarse con personas que vivían cerca que con quienes vivían lejos. Así, a veces pueden utilizarse representantes de la ascendencia geográfica como la raza para realizar predicciones razonablemente exactas de la ascendencia genética de una persona. En realidad, varios estudios llevados a cabo en Estados Unidos han revelado que existe una importante correlación entre el grupo poblacional con el que se identifican los individuos y las inferencias basadas en datos genéticos.

No obstante, en muchas circunstancias la raza no es un buen predictor de la ascendencia. Por ejemplo, las poblaciones de regiones geográficas adyacentes normalmente tienen más ancestros comunes y, por tanto, sus frecuencias alélicas pueden ser muy similares. En consecuencia, las personas seleccionadas a intervalos regulares en algunas regiones intercontinentales (p. ej., Oriente Medio o Asia central) son difíciles de distribuir en grupos étnicos que concuerden con las nociones comunes de la raza. La correspondencia geográfica también es menos evidente en las poblaciones (p. ej., latinoamericanos, individuos del sur de Asia) que han recibido influencias de mezclas históricas recientes de múltiples poblaciones ancestrales.

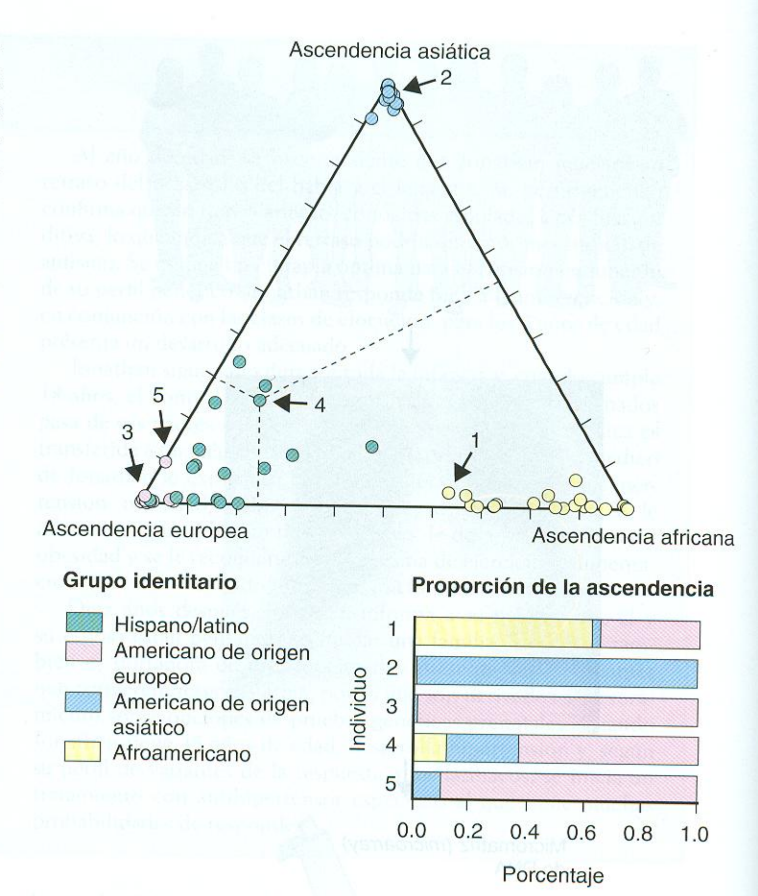


FIGURA 14-3
Fracciones de la ascendencia inferida genéticamente de personas *(círculos de color)* de Estados Unidos genotipadas para 6.000 SNP. Cada círculo representa una persona, coloreada de acuerdo con uno de cuatro grupos identitarios. La distancia entre un círculo y el final del triángulo es proporcional a la cantidad de la ascendencia de la persona que aporta cada una de las tres poblaciones ancestrales de las esquinas del triángulo (africana, asiática y europea). Por ejemplo, el hispano/latinoamericano con el número 4 recibió en torno al 60% de su ascendencia genética de Europa, el 30% de Asia (debido a la ascendencia nativa americana) y el 10% de África. Los círculos que representan los hispanos/latinoamericanos y los afroamericanos están más separados entre sí porque la proporción de ascendencia en las personas es más variada que en los americanos de origen asiático y en los americanos de origen europeo. El gráfico de barras indica las proporciones estimadas de la ascendencia de cada uno de los sujetos 1-5.

En Estados Unidos, la raza sólo es un predictor burdo de la ascendencia genética de una persona. Por ejemplo, la proporción media de ascendencia africana entre quienes se identifican como afroamericanos se sitúa en torno al 80%, pero oscila entre el 100 y el 20% o incluso menos en algunas personas. La composición genética de los americanos que se identifican como europeos también varía: se calcula que aproximadamente el 30% tienen menos del 90% de ascendencia europea. De igual modo, los hispanos de diferentes regiones de Estados Unidos tienen ascendencias muy variables (p. ej., más ascendencia africana en

los hispanos que viven en el sudeste y más ascendencia nativa americana en quienes viven en el sudoeste). En consecuencia, la pertenencia a un grupo no significa que todos los miembros del grupo tengan necesariamente ascendencias genéticas similares.

Aunque está claro que puede emplearse información genética explícita, en lugar de la raza, para realizar inferencias más exactas de la ascendencia, todavía no se sabe si la información sobre la ascendencia permite hacer predicciones útiles sobre el riesgo de una persona de sufrir enfermedades comunes. Las consecuencias del uso de información detallada sobre la ascendencia en el contexto clínico también se desconocen en gran medida. Es posible que la información sobre la ascendencia personal tenga efectos adversos en la percepción del riesgo y la identidad cultural de una persona. De igual modo, este tipo de información podría reforzar estereotipos injustos sobre poblaciones concretas. Es necesario llevar a cabo nuevas investigaciones para examinar los posibles beneficios y riesgos del empleo de la información sobre la ascendencia en la práctica clínica.

La relación entre la ascendencia y los conceptos tradicionales de la raza es compleja. La información genética, y no la raza, es un mejor predictor de la ascendencia.

EL FUTURO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

Las variantes genéticas que aumentan el riesgo de padecer enfermedades comunes se están descubriendo a una velocidad y con una eficacia crecientes (v. cap. 12), pero hasta la fecha sólo se ha definido una pequeña fracción de la base genética del riesgo de enfermedad. Además, las interacciones de múltiples productos génicos predisponentes a enfermedad, y sus interacciones con factores no genéticos, siguen siendo completamente desconocidas. Así, las promesas de la medicina personalizada, en la cual un perfil genético detallado puede ofrecer información clínicamente útil sobre el riesgo de sufrir enfermedades comunes como la diabetes, el cáncer o la enfermedad cardíaca, todavía no se han cumplido en su mayor parte. Se espera que gracias al conocimiento creciente de los alelos que predisponen a las personas a la enfermedad, las pruebas genéticas empiecen a contribuir de manera más sustancial al diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad común. Asimismo, debe tenerse en cuenta que los factores no genéticos, como la alimentación y el ejercicio, también forman parte del perfil de riesgo de la persona. Estos factores pueden y deben evaluarse y modificarse a fin de maximizar el potencial de cada persona de una vida sana.

Preguntas de estudio

1. Explique cómo puede utilizarse la información genética para potenciar la práctica de la medicina preventiva en comparación con el modelo convencional de servicios médicos. Dé al menos un ejemplo.
2. Muchas veces individuos diferentes con el mismo tipo de cáncer responden de maneras distintas al tratamiento. Dé al menos dos posibles explicaciones de esta observación.
3. Defina raza y ascendencia; explique las diferencias que hay entre los dos conceptos.
4. Considere el modo en que la información genética explícita sobre su ascendencia podría alterar su percepción de su identidad biológica y cultural.
5. Dé un ejemplo de polimorfismo que afecta al metabolismo farmacológico o a la respuesta a un fármaco.
6. Explique algunos de los posibles obstáculos para el uso de la información genética en la práctica de la medicina personalizada.
7. Diferencie entre medicina genética y medicina genómica.
8. Dé ejemplos del modo en que la disponibilidad de los datos genómicos completos de los individuos podría cambiar el ejercicio de la medicina actual.

Bibliografía recomendada

Bamshad MJ. Genetic influences on health: Does race matter? JAMA. 2006;294:937–46.

Belle DJ, Singh H. Genetic factors in drug metabolism. Am Fam Physician. 2008;77:1553–60.

Chin L, Gray JW. Translating insights from the cancer genome to clinical practice. Nature. 2008;452:553–63.

Feero GW, Guttmacher AE, Collins FS. The genome gets personal—almost. JAMA. 2008;299:1351–2.

Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. Letting the genome out of the bottle—will we get our wish? N Engl J Med 2008;358:105–7.

Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? Genet Med 2007;9:665–74.

Olson MV Dr. Watson's base pairs. Nature. 2008;452:819–20.

Rothstein MA. Keeping your genes private. Sci Amer. 2008;299:64–9.

Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, et al. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. PLOSMedicine 2008;4:1317–24.

Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. Nature 2008;452:872–6.

Wilke RA, Lin DW, Roden DM, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. Nat Rev Drug Discovery 2007;6:904–16.

Recursos en Internet

National Institutes of Health (red de investigación sobre farmacogenética patrocinada) *http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN*

National Cancer Institute (tutorial patrocinado sobre la genómica del cáncer) *http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/cancergenomics*

Capítulo 15

GENÉTICA CLÍNICA Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

Recientemente, la genética médica se ha convertido en una verdadera especialidad de la medicina. En la década de 1960 surgieron los ámbitos de la genética bioquímica, la citogenética clínica y la **dismorfología** (el estudio del desarrollo físico anormal). La década de 1970 fue testigo de la aparición de las técnicas necesarias para el diagnóstico prenatal de los trastornos genéticos. Para finales de esa década se propuso ya la posibilidad de crear el American Board of Medical Genetics y en 1981 se realizó el primer examen de certificación. El American Board of Genetic Counseling fue finalmente creado a principios de la década de 1990 y ahora certifica varios tipos de genetistas, incluyendo asesores genéticos (*genetic counsellors*), genetistas médicos y genetistas humanos básicos. En 1991, American Board of Medical Specialties reconoció esta nueva especialidad y en la actualidad la genética médica se ha convertido en una parte integral de la medicina.

Mientras que la genética médica consiste en el estudio de la genética de la enfermedad humana, la **genética clínica** trata de la atención clínica directa de las personas con enfermedades genéticas. El diagnóstico, el asesoramiento y las cuestiones terapéuticas que rodean a la enfermedad genética constituyen el principal centro de atención de la genética clínica.

En el presente capítulo resumimos los principios de la genética clínica y el proceso del asesoramiento genético. Además, ofrecemos una perspectiva general del ámbito de la dismorfología, ya que el crecimiento de esta área ha influido en la aparición de la genética clínica y ha seguido un proceso similar al de ésta.

PRINCIPIOS Y PRÁCTICA DE LA GENÉTICA CLÍNICA

Como se mencionó en el capítulo 1, los trastornos genéticos como grupo son habituales y representan una causa significativa de morbimortalidad en los humanos. Normalmente, los trastornos genéticos son complejos, multiorgánicos, con afectación sistémica y la atención de las personas afectadas puede implicar también múltiples especialidades médicas. Así, los trastornos genéticos se encuentran en el diagnóstico diferencial de la mayoría de los síntomas y formas de presentación. Por ejemplo, cuando se evalúa a un lactante con una enfermedad cutánea que cursa com ampollas o vesículas, la capacidad de distinguir entre una de las numerosas formas de epidermólisis bullosa (un trastorno hereditario de los queratinocitos en el cual se forman ampollas cutáneas después de un traumatismo leve) y la enfermedad cutánea estafilocócica debe formar parte del repertorio del clínico.

Debido a la complejidad y el número de las enfermedades genéticas humanas, su diagnóstico y tratamiento pueden parecer abrumadores. Para ayudar a manejar esta información, ofrecemos una perspectiva general de los conceptos más relevantes, incluyendo la importancia de un diagnóstico exacto, la aplicación de los principios de la genética médica al ejercicio de la medicina y el papel del asesoramiento genético en la atención de las personas con enfermedad genética.

Diagnóstico exacto

Remarcar la elevadísima importancia del principio médico básico de conseguir un diagnóstico exacto no es exagerado. El proceso del asesoramiento genético, uno de los principales servicios de la genética médica, empieza con un diagnóstico correcto. Todos los debates sobre la evolución espontánea, el pronóstico, el tratamiento, la determinación del riesgo, las opciones de diagnóstico prenatal y la derivación a grupos de asesoramiento genético (también denominados *grupos de apoyo genético*) dependen del diagnóstico exacto de la enfermedad del paciente. Por ejemplo, el asesoramiento genético de una familia que tiene un hijo con retraso mental normalmente aborda el riesgo de que los futuros hijos padezcan la enfermedad. Una respuesta exacta requiere que el clínico identifique un trastorno de etiología conocida. Si se realiza un diagnóstico concreto (p. ej., síndrome del cromosoma X frágil), empieza el resto del proceso de asesoramiento genético: es posible compartir la información actual e iniciar el tratamiento (comentario clínico 15-1).

> En la genética clínica, como en toda la medicina, el primer paso más importante de la atención del paciente es conseguir un diagnóstico exacto.

El proceso de diagnosticar un trastorno genético consiste en una compleja secuencia de sucesos. Depende de la toma de decisiones diagnósticas, del reconocimiento de los signos fenotípicos importantes, de la aplicación de los principios de la dismorfología y la genética médica y del diagnóstico analítico. En las enfermedades en las que los criterios diagnósticos están bien establecidos, el médico dispone de guías para realizar el diagnóstico. Un ejemplo de estos criterios son los recomendados por los National Institutes of Health Consensus Development Conference para el diagnóstico de la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1; v. cap. 4). En los trastornos definidos por un marcador analítico concreto, como un cariotipo o un análisis bioquímico anormal, en general el procedimiento diagnóstico es directo. En cambio, en muchas enfermedades genéticas no hay criterios



COMENTARIO CLÍNICO 15-1

Razones para diagnosticar un síndrome

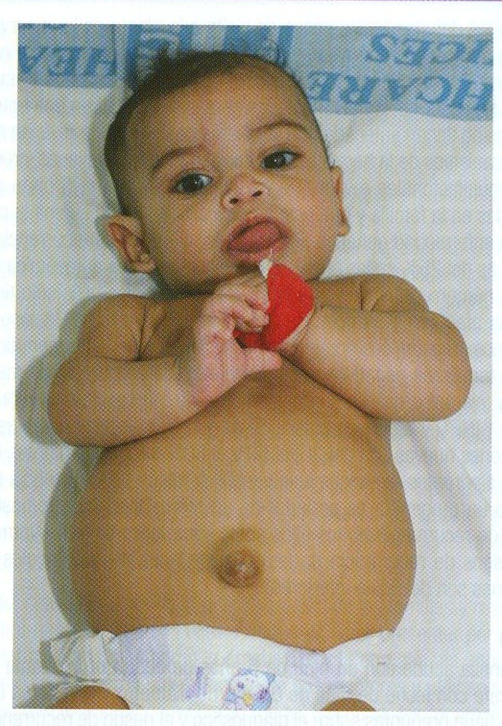
La larga lista de síndromes asociados a malformaciones congénitas es abrumadora para el clínico. En el *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations* se enumeran más de 400 trastornos y hay más de 1.000 accesibles a través de las bases de datos informáticas del POSSUM o London Dysmorphology (v. los recursos en Internet al final de este capítulo). Esta cifra transmite la sensación de que el diagnóstico de un síndrome malformativo entra en el ámbito de las trivialidades académicas. Sin embargo, no es el caso.

Consideremos, por ejemplo, al niño que es grande para su edad gestacional y presenta varias anomalías físicas: onfalocele (protrusión intestinal en el ombligo), lengua grande, hemangioma facial, masa en el costado y longitud asimétrica de las extremidades. Su familia hace preguntas como: «¿Qué es lo que tiene?», «¿Cómo va a evolucionar?», «¿Tendrá un aspecto diferente?», «¿Tendrá retraso mental?», «¿Qué probabilidades hay de que su trastorno vuelva a aparecer en otro niño?».

Al reunir estos rasgos y diagnosticar por reconocimiento del patrón el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el clínico puede responder todas las preguntas de los padres con bastante precisión. La mayoría de los casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann se dan de manera esporádica, pero la mayoría son heredados. Además, los genes que causan la enfermedad muestran efectos de la impronta genómica (v. cap. 5). Sin embargo, si no hay antecedentes familiares, el riesgo de recurrencia en hermanos es inferior al 5%. En caso de antecedentes familiares, el riesgo de recurrencia es mayor y un análisis de ligamiento o de la mutación puede ofrecer una estimación más precisa del riesgo. En los futuros embarazos, un diagnóstico prenatal mediante ecografía puede detectar onfalocele en el segundo trimestre y tamaño grande para la edad gestacional, líquido amniótico excesivo (polihidramnios) y lengua grande. Si se cree que un feto tiene el síndrome de Beckwith-Wiedemann, se modificará el plan de parto y el bebé deberá nacer en un centro de atención terciaria.

Normalmente, los niños con el síndrome de Beckwith-Wiedemann no tienen retraso mental. Aunque la lengua grande puede causar problemas ortodóncicos, dificultades con el habla y, en ocasiones, problemas de las vías respiratorias altas, en general estos trastornos mejoran a medida que el niño se hace mayor. La apariencia facial no resulta demasiado anormal en etapas avanzadas de la infancia.

Debe considerarse un análisis cromosómico, aunque la mayoría de los pacientes con Beckwith-Wiedemann no presentan la duplicación del cromosoma 11 que se ha observado en un pequeño número de casos. Por lo demás, lo más destacable del plan de atención médica es una ecografía abdominal regular para buscar cánceres intraabdominales, especialmente tumor de Wilms y hepatoblastoma. Los niños con el síndrome de Beckwith-Wiedemann tienen un riesgo de entre el 5 y el 10% de desarrollar estos tumores, y ambos tipos son tratables si se detectan pronto.



Niño con el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Obsérvense los ojos prominentes y la lengua grande y protruyente.

En este ejemplo era importante diagnosticar el síndrome de Beckwith-Wiedemann. El diagnóstico correcto permitió ofrecer información en el asesoramiento genético, predecir la evolución espontánea (tranquilizando a los padres), organizar las pruebas analíticas adecuadas, realizar un plan de control de la salud y derivar a los padres a un grupo de asesoramiento lego. El diagnóstico fue útil para los padres, el médico de familia y el niño.

establecidos, la definición y delineación del trastorno no están bien delimitadas y el diagnóstico puede ser complicado.

Los síndromes dismórficos requieren conocimientos y pericia en el reconocimiento de las malformaciones leves, las anomalías menores y las variaciones fenotípicas. El diagnóstico de otras enfermedades genéticas, incluyendo los síndromes cancerosos y las anomalías congénitas del metabolismo, requieren conocimientos especializados de diversas disciplinas. Por ejemplo, el diagnóstico de cualquiera de las formas de retinitis pigmentosa (v. cap. 8) exige la participación de un oftalmólogo familiarizado con este grupo de trastornos degenerativos retinianos. El proceso diagnóstico se complica aún más por la expresión variable, la penetrancia incompleta y la heterogeneidad de muchas enfermedades genéticas. Estos conceptos se comentan en el capítulo 4.

Aplicación de los principios de la genética médica

La elaboración de una aproximación genética a la enfermedad humana en el contexto clínico requiere la aplicación de todos los principios básicos de la genética médica descritos en este libro. Por ejemplo, para realizar o descartar el diagnóstico de la NF1 son necesarios conocimientos de la variabilidad clínica y la edad de inicio de ciertas manifestaciones del trastorno (comentario clínico 15-2). También es importante el reconocimiento de las diferentes formas de neurofibromatosis (p. ej., heterogeneidad).



COMENTARIO CLÍNICO 15-2
Los antecedentes familiares negativos

Uno de los debates en los pases de visita a la planta es la observación de que los antecedentes familiares de una persona son negativos o no contribuyentes. Con frecuencia, se considera que esto descarta un trastorno genético. No obstante, la mayoría de las personas que sufren una enfermedad genética no tienen antecedentes familiares positivos. Una revisión rápida de los mecanismos de la herencia de enfermedades mendelianas, cromosómicas y multifactoriales revela que es habitual que no haya otras personas afectadas en la familia y que esto no descarta en modo alguna la presencia de una enfermedad genética. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia en hermanos es del 25% en las enfermedades con herencia autosómica recesiva. Así, un número significativo de familias con múltiples hijos sólo tienen uno de ellos afectado y carecen de antecedentes familiares. Incluso algunos trastornos autosómicos dominantes demostrados tienen a menudo antecedentes familiares negativos debido a la elevada proporción de mutaciones nuevas (ejemplos de ello son el síndrome de Marfan, la neurofibromatosis de tipo 1 [NF1] y la acondroplasia, cuyos porcentajes de casos causados por mutaciones nuevas son del 30, el 50 y el 80%, respectivamente). En general, los síndromes cromosómicos tienen un riesgo de recurrencia bajo. Aun cuando un progenitor es portador de un reordenamiento cromosómico, el riesgo de recurrencia en los hijos suele ser inferior al 15%. Normalmente, los riesgos de recurrencia de las enfermedades multifactoriales para los hermanos son del 5% o inferiores.

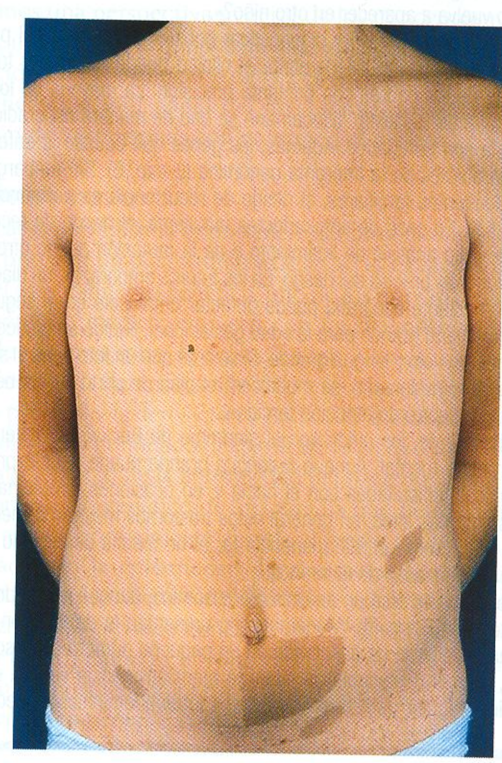
CASO

Una familia acude con un niño de 6 años de edad que presenta 10 manchas café con leche de más de 0,5 cm de diámetro y un glioma óptico. La familia tiene preguntas sobre el diagnóstico y el riesgo de recurrencia en los futuros embarazos. En el primer contacto telefónico se descubre que no hay antecedentes de ningún familiar con signos similares.

Esto tiene varias explicaciones posibles. Su estudio pone de relieve las implicaciones de unos antecedentes familiares negativos:

- *Mutación nueva del gen NF1.* Debido al porcentaje relativamente alto de mutaciones nuevas para este trastorno, es la explicación más posible.
- *Expresión variable.* También es posible que uno de los progenitores sea portador del gen pero que muestre una expresión leve del fenotipo. En ocasiones, un progenitor presenta múltiples manchas café con leche y algunos neurofibromas, pero nunca se le ha diagnosticado NF1. Así, es importante evaluar a los progenitores para detectar una expresión leve de la NF1.
- *Penetrancia incompleta.* Es una posibilidad; sin embargo, es improbable para la NF1, cuya penetrancia está cerca del 100%. Si una familia tiene dos hijos con NF1 y ninguno de los progenitores tiene el gen, la explicación más posible sería un mosaicismo de línea germinal.
- *Diagnóstico incorrecto.* Una de las suposiciones y principios básicos de la genética médica es un diagnóstico exacto. Este paciente cumple los criterios establecidos para la NF1 de los National Institutes of Health (v. cap. 4). No obstante, si sólo presentara manchas café con leche, el diagnóstico sería un problema. Habría que conocer el diagnóstico diferencial de múltiples manchas café con leche.
- *Falsa paternidad.* Aunque es relativamente improbable, se trata de una posibilidad que debe tenerse en cuenta.

Empezamos con un individuo que sufría un trastorno autosómico dominante clásico sin antecedentes familiares. Esto puede explicarse de varias maneras. La afirmación de que hay «antecedentes familiares negativos» no debe considerarse una evidencia concluyente contra la presencia de un trastorno hereditario.



Niño de 6 años con múltiples manchas café con leche.
(De Burger P, Scheithauer B, Vogel FS. Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings. 4.ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2002.)

El conocimiento de los otros principios formales de la genética médica es también necesario para atender a las personas con trastornos genéticos. La acumulación de datos de antecedentes familiares y la interpretación de la información genealógica son importantes a la hora de responder a las preguntas de la familia sobre el riesgo de recurrencia. En cualquier explicación del riesgo de recurrencia es necesario comprender los diversos modos de herencia. Es frecuente comentar los conceptos de mutación nueva y pleiotropía cuando se revisa la causa y la patogenia de una enfermedad con una familia. Incluso conocer la meiosis es un requisito para hablar de etiología con la familia con un recién nacido con síndrome de Down (comentario clínico 15-3).

Asesoramiento genético: definición y principios

El asesoramiento genético representa uno de los focos de atención principales de la genética médica. A primera vista, el uso del término «asesoramiento» implica que este servicio pertenece al ámbito de la salud mental, el trabajo social o la psicoterapia. En realidad, el asesoramiento genético se centra en el modelo médico convencional porque depende de manera significativa de un diagnóstico exacto y del conocimiento de la genética médica. Como tradición, el asesoramiento genético surgió del ámbito de la genética humana y no de la ciencia conductual, a diferencia de otras disciplinas de asesoramiento.

COMENTARIO CLÍNICO 15-3

Hablar con los padres de un recién nacido con síndrome de Down

El nacimiento de un niño con síndrome de Down presenta numerosos problemas. Normalmente, el niño no tiene una enfermedad aguda y los padres no son conscientes del diagnóstico antes del nacimiento. Así, el médico debe abordar a los padres, a menudo desconocidos, con noticias inesperadas y a veces decepcionantes. La familia puede experimentar una serie de emociones que en cierto sentido son similares a las que se producen después de una pérdida: ira, negación, tristeza y después, habitualmente, reorganización y adaptación. Las familias se enfrentan a estas situaciones con marcos muy distintos: actitudes diferentes ante la crisis, distintas circunstancias demográficas y socioeconómicas, e incluso una gran variedad en el significado cultural de la discapacidad o anomalía. Todas estas variables, junto al hecho de que muchas veces los médicos no están formados para transmitir malas noticias, pueden hacer de ésta una situación complicada. Los padres recuerdan con detalle la manera en que reciben la noticia. El médico tiene la oportunidad y el reto de ayudar a la familia mediante este acto.

De los estudios que han investigado las recomendaciones de los padres que han pasado por esta situación se han extraído varias sugerencias prácticas.

- *Prepárese.* Organice el escenario de la entrevista y piense en cómo iniciará la conversación.
- *Hable con los dos progenitores a la vez siempre que sea posible.* A veces no es factible, pero si es posible, es fundamental.
- *Comunique el diagnóstico lo antes posible.* Todos los estudios de entrevistas paternas revelan que prefieren conocer pronto el diagnóstico.
- *Escoja un lugar privado y tranquilo en el que puedan sentarse tanto los padres como los profesionales.* Evite estar en pie con los padres sentados. Asegúrese siempre de presentarse. Estructure la entrevista desde el principio.
- *Humanice la situación en la medida de lo posible.* Apréndase el nombre del bebé si ya se ha decidido y conozca siempre su sexo. Hable del niño por su nombre o como hijo o hija y sea consciente del lenguaje que utiliza. Las frases como «retraso mental» tienen un gran impacto. Los términos como «mongolismo» no son adecuados porque son estigmatizantes, peyorativos e incorrectos.
- *Desarrolle una sensación de positivismo realista.* Es importante describir las limitaciones del desarrollo de un paciente con síndrome de Down, pero también es importante tener una actitud optimista y positiva. Esta sugerencia proviene de las organizaciones de padres y familiares que recogen la experiencia de las tres últimas décadas.
- *Responda las preguntas de los padres, pero evite una sobrecarga técnica.* Es importante ser exactos y estar al día sobre los aspectos biológicos y médicos del trastorno que se está describiendo. Cuando se ignora una respuesta, mencione que es posible revisar el tema o derivarlo a un asesor.
- *Escuche activamente.* Asuma que casi todos los sentimientos son naturales y que los padres estarán luchando con la culpa y la vergüenza. Valide todos los sentimientos que surjan. La mayoría de los padres pueden superar el reto con bastante eficacia y no necesitan una interconsulta psiquiátrica.
- *Derive la familia a los recursos adecuados lo antes posible.* Esto incluiría grupos de asesoramiento paterno o incluso padres individuales que tienen un hijo con síndrome de Down. Comparta material escrito disponible o páginas web, pero compruebe que es exacto y actual.

Sobre todo, sea consciente de la difícil situación de las familias y realice un esfuerzo por pasar tiempo con ellas. Aunque es difícil presentar por escrito cómo desarrollar atributos como la amabilidad y la empatía, es importante que los médicos en formación aprendan de sus mentores y utilicen su estilo comunicativo individual como punto fuerte. Sin duda, las recomendaciones que se dan aquí no se aplican únicamente al asesoramiento genético, sino también a cualquier situación en que se da una información difícil a pacientes o sus familias.

En 1975, la American Society of Human Genetics adoptó una definición de asesoramiento genético. Recientemente se han propuesto nuevas formulaciones para modernizar y simplificar esta definición, pero la formulación original ha superado la prueba del tiempo:

> «El asesoramiento genético es un proceso comunicativo que trata de los problemas humanos asociados a la aparición o el riesgo de aparición de un trastorno genético en una familia. Este proceso consiste en un intento por parte de una o varias personas con una formación adecuada por ayudar al individuo o la familia a: *a)* comprender los hechos médicos, incluyendo el diagnóstico, la evolución probable de la enfermedad y el tratamiento disponible; *b)* comprender el papel de la herencia en la aparición del trastorno y el riesgo de recurrencia en familiares concretos; *c)* comprender las alternativas para abordar el riesgo de recurrencia; *d)* escoger un curso de acción que consideren apropiado a la vista del riesgo, los objetivos de la familia y sus normas éticas y religiosas, y actuar de acuerdo con esa decisión, y *e)* realizar la mejor adaptación posible al trastorno de un miembro de la familia afectado o al riesgo de recurrencia de ese trastorno.»

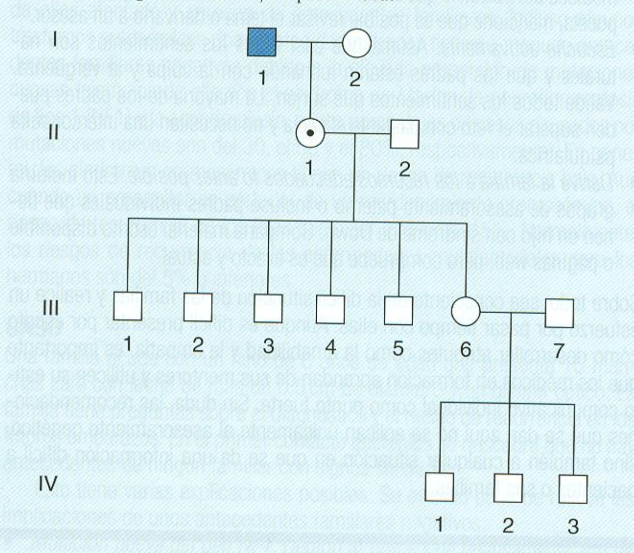
Esta definición ilustra las complejas tareas a las que se enfrenta el médico. La primera consiste en determinar el diagnóstico y describir la evolución espontánea y el tratamiento del mismo. A este respecto, la atención médica de un paciente con una enfermedad genética no difiere de la de un paciente con cualquier otro tipo de enfermedad.

Para afrontar la segunda tarea hay que conocer los principios básicos de la genética médica, especialmente los principios de la genética humana y la determinación del riesgo. En los trastornos cromosómicos y multifactoriales se emplean cifras empíricas par estimar el riesgo de recurrencia. Para predecir el riesgo de recurrencia se utilizan los patrones de herencia de los trastornos mendelianos. No obstante, muchas veces las cuestiones clínicas se complican por la penetrancia incompleta, la expresión variable, una edad de inicio tardía y la heterogeneidad alélica y de locus. En algunos casos, la incorporación de información adicional mediante el método de probabilidad de Bayes puede alterar las estimaciones de manera significativa (cuadro 15-1).

El tercer y el cuarto objetivo del proceso de asesoramiento genético subyacen a las principales diferencias entre el modelo genético y el de la biomedicina tradicional. Estas tareas consisten en describir las opciones reproductivas y facilitar la toma de decisiones. La cuarta parte de la definición lleva implícita la noción del respeto de la autonomía del paciente y de sus percepciones del riesgo y del trastorno en sí. Este método se ha denominado **no dirigido**: el asesor deja todas las decisiones sobre la reproducción futura a la familia. Esto difiere un tanto de la aproximación médica más tradicional, en la cual a menudo se realizan *recomendaciones* sobre el tratamiento o la intervención de una manera más dirigida. Se trata de una cuestión importante, porque a veces el asesoramiento no

CUADRO 15-1
Riesgos de recurrencia y teorema de Bayes

La estimación de los riesgos de recurrencia se trató extensamente en los capítulos 4 y 5. Un ejemplo típico de estimación del riesgo de recurrencia es el caso de un hombre con hemofilia A, un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, que tiene una hija (el individuo II-1 en el diagrama siguiente). Dado que el varón únicamente puede transmitir el cromosoma X que tiene la mutación de la hemofilia A a su hija, ella debe ser portadora de la enfermedad. La hija de la portadora, el individuo III-6, tiene el 50% de probabilidades de recibir el cromosoma X con la mutación y ser portadora a su vez. A pesar de que la hija, de la generación III, tiene cinco hermanos normales, su riesgo sigue siendo del 50%, porque sabemos que la madre, de la generación II, es portadora.



Supongamos ahora que la mujer de la generación III tiene tres hijos varones (generación IV), ninguno de los cuales sufre hemofilia A. Intuitivamente, podríamos empezar a sospechar que no es portadora, después de todo. ¿Cómo incorporamos esta nueva información a nuestra estimación del riesgo de recurrencia?

El **teorema de Bayes** es un principio estadístico que nos permite utilizar este tipo de información (la aplicación del teorema de Bayes suele denominarse análisis bayesiano o inferencia bayesiana). En la tabla de abajo se resumen los pasos básicos del análisis bayesiano. Empezamos con la **probabilidad previa** de que la mujer de la generación III sea portadora. Tal como indica su nombre, la probabilidad previa se refiere a la probabilidad de que sea portadora antes de que tengamos en cuenta el hecho de que ha tenido tres hijos varones normales. Dado que sabemos que la madre es portadora, la probabilidad previa de esta mujer debe ser 1/2. Entonces, la probabilidad previa de que no sea portadora es 1 – 1/2, o 1/2.

	Es portadora	No es portadora
Probabilidad previa	1/2	1/2
Probabilidad condicional	1/8	1
Probabilidad conjunta	1/16	1/2
Probabilidad posterior	1/9	8/9

A continuación tenemos en cuenta los tres hijos normales de la mujer calculando la probabilidad de que los tres sean normales si ella es portadora. Dado que esta probabilidad está condicionada por su estado de portadora, se denomina **probabilidad condicional**. Si es portadora, la probabilidad condicional de que sus tres hijos sean normales sería $(1/2)^3$, o 1/8. También calculamos la probabilidad de todos sus hijos sean normales si ella *no* es portadora. Evidentemente, esta probabilidad condicional está muy cerca de 1.

Ahora queremos hallar la probabilidad de que la mujer sea portadora *y* de que sea portadora con tres hijos normales. Para obtener la probabilidad de la aparición conjunta de estos dos elementos, multiplicamos la probabilidad previa por la probabilidad condicional para hallar la **probabilidad conjunta** (esto es, la probabilidad de que ambos sucesos se produzcan juntos, un concepto descrito en el cap. 4). La probabilidad conjunta de que sea portadora es entonces $1/2 \times 1/8 = 1/16$. De igual modo, la probabilidad conjunta de que no sea portadora es $1/2 \times 1 = 1/2$. Estas probabilidades conjuntas indican que la mujer tiene ocho veces más probabilidades de ser portadora que de no ser portadora.

El último paso es estandarizar las probabilidades conjuntas para que las dos probabilidades en consideración (esto es, ser portadora y no ser portadora) sumen 1. Para hacerlo, simplemente dividimos la probabilidad conjunta de que la mujer sea portadora (1/16) por la suma de las dos probabilidades conjuntas (1/16 + 1/2). Esto indica una **probabilidad posterior** de 1/9 de que sea portadora y de 8/9 de que no sea portadora. Obsérvese que este proceso de estandarización nos permite ofrecer una estimación del riesgo (1/9, o 11%), a la vez que preserva la probabilidad del estado de no portadora y el estado de portadora que indican las probabilidades conjuntas.

Después de utilizar el análisis bayesiano, advertimos que nuestra intuición se ha confirmado: el hecho de que la mujer en cuestión tuviera tres hijos normales redujo sustancialmente su riesgo de ser portadora, de una estimación inicial del 50% a una probabilidad final de tan sólo el 11%.

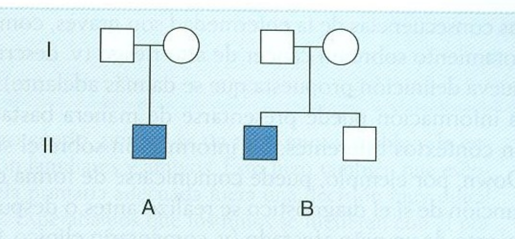
Otra aplicación frecuente del análisis bayesiano se ilustra en la parte A del diagrama que sigue. El varón de la generación II está afectado por la distrofia muscular de Duchenne (DMD), una enfermedad mortal recesiva ligada al cromosoma X (v. cap. 5). O bien su madre no afectada es portadora de la mutación, o bien recibió una mutación nueva del cromosoma X transmitida por su madre. Es importante determinar si la madre es portadora o no, porque este hecho influirá en los riesgos de recurrencia de la DMD en los hijos posteriores. Si la madre sólo tiene un hijo afectado, la probabilidad de que sea portadora puede evaluarse directamente, porque una tercera parte de todos los casos de trastornos mortales recesivos ligados al cromosoma X se deben a mutaciones nuevas. (Para comprender esto, consideremos el hecho de que, dado que las mujeres tienen dos cromosomas X y los varones sólo uno, 2/3 de todas las mutaciones causantes de enfermedad ligadas al cromosoma X de una población deben estar presentes en mujeres. En el caso de una enfermedad mortal recesiva ligada al cromosoma X, todos los cromosomas X masculinos son eliminados de la población en cada generación. Sin embargo, la frecuencia de la mutación sigue siendo la misma generación tras generación. Esto se debe a que aparecen nuevas mutaciones causantes de enfermedad a la misma velocidad que se pierden cromosomas X que contienen la mutación. Dado que una tercera parte de los cromosomas X que contienen la mutación se pierden cada generación, se sigue que una tercera parte de las mutaciones de la población deben ser consecuencia de una mutación nueva.) Si la probabilidad de que el hijo afectado recibiera una mutación es 1/3, la probabilidad de que la madre sea portadora —la probabilidad alternativa— debe ser 1 – 1/3, o 2/3.

En la tabla de abajo utilizamos el análisis bayesiano para evaluar la probabilidad de que la madre sea portadora. Como en el ejemplo anterior, deducimos una probabilidad previa de que sea portadora, suponiendo que no sabemos que ha tenido un hijo afectado. Esta probabilidad viene dada por 4μ, donde μ es la tasa de mutación

para el locus de *DMD* (esto es, la probabilidad, por generación, de que aparezca una mutación causante de enfermedad en este locus en un individuo). La deducción de la probabilidad, 4 μ, está más allá del alcance de este texto, pero puede hallarse en otro lugar (Hodge, 1998). Puesto que la probabilidad previa de que la madre sea portadora es 4 μ, la probabilidad previa de que no sea portadora es 1 − 4 μ, lo cual equivale aproximadamente a 1 porque μ es muy pequeña. La probabilidad condicional de que la mujer transmita la mutación, suponiendo que sea portadora, es 1/2 (existe también una probabilidad muy pequeña de que transmita el alelo normal, que luego sufre una mutación, pero podemos ignorarla). La probabilidad condicional de que transmita una mutación, suponiendo que no sea portadora (esto es, la probabilidad de que se produzca una nueva mutación en el gameto que ella transmite) es μ. A continuación multiplicamos la probabilidad previa de que sea portadora, 4 μ, por la probabilidad condicional correspondiente, 1/2, para obtener una probabilidad conjunta de 2 μ. El mismo procedimiento indica una probabilidad conjunta de μ de que no sea portadora. Por último, estandarizamos las probabilidades conjuntas para obtener las probabilidades posteriores. La probabilidad posterior de que sea portadora es $2\mu \div (2\mu + \mu) = 2/3$, y la probabilidad posterior de que no sea portadora es $\mu \div (2\mu + \mu) = 1/3$. Como se esperaba, estas probabilidades corresponden a las que obtuvimos mediante la simple observación directa.

	Es portadora	No es portadora
Probabilidad previa	4μ	$1\text{-}4\mu \approx 1$
Probabilidad condicional	1/2	μ
Probabilidad conjunta	2μ	μ
Probabilidad posterior	2/3	1/3

No obstante, supongamos que la mujer ha tenido un hijo afectado *y* un hijo no afectado (v. en la fig. de abajo). Esto nos da información adicional e, intuitivamente, aumenta la probabilidad de que no sea portadora (esto es, de que el hijo afectado sea consecuencia de una mutación nueva). En la tabla de abajo incorporamos esta información nueva. Las probabilidades previas siguen siendo las mismas que antes (esto es, suponemos que no conocemos a ninguno de sus hijos). Pero la probabilidad condicional de transmisión, suponiendo que es portadora, varía para tener en cuenta el hecho de que ahora tiene dos hijos: $1/2 \times 1/2 = 1/4$ (esto es, la probabilidad de que no transmitiera la mutación a un hijo por la probabilidad de que transmitiera la mutación al otro hijo). La probabilidad condicional de que transmitiera una nueva mutación al hijo afectado es μ, y la probabilidad de que no transmitiera una mutación al hijo no afectado es 1 − μ. Así, la probabilidad de ambos sucesos, suponiendo que no es portadora, es $\mu \times (1 - \mu) \approx \mu$. Las probabilidades conjuntas y posteriores se obtienen como antes, y observamos que la probabilidad de que la mujer sea portadora se reduce ahora de 2/3 a 1/2. De nuevo, esto confirma (y cuantifica) nuestras expectativas.



	Es portadora	No es portadora
Probabilidad previa	4μ	$1\text{-}4\mu \approx 1$
Probabilidad condicional	1/4	$\mu \times (1\text{-}\mu) \approx \mu$
Probabilidad conjunta	μ	μ
Probabilidad posterior	1/2	1/2

Antes que pudiera diagnosticarse la enfermedad mediante marcadores ligados o detección de mutaciones, con frecuencia el análisis bayesiano era la única manera de obtener una estimación del riesgo en situaciones como ésta. Ahora, evidentemente, se intentaría identificar directamente la mutación del factor VIII o *DMD* que causa la hemofilia A o la DMD en estas familias o, si esto falla, se emplearían marcadores ligados. Se trata de un método mucho más directo y exacto de determinar el estado de portador. Sin embargo, como se dijo en el capítulo 13, no siempre es posible identificar la mutación responsable, especialmente cuando un gran número de mutaciones pueden causar el trastorno (como es el caso de la hemofilia A, la DMD o la fibrosis quística). En estos casos puede emplearse la inferencia bayesiana para incorporar la sensibilidad diagnóstica de la prueba genética (p. ej., si un análisis estándar de las mutaciones del gen *CFTR* revela el 85% de las mutaciones [v. cap. 13], hay un 15% de probabilidades de que la persona en cuestión tenga la mutación aunque la prueba no la haya descubierto). Además, el análisis de ligamiento no siempre es informativo. Así, en ocasiones el análisis bayesiano sigue siendo un instrumento útil para refinar las estimaciones del riesgo.

La información adicional que se incorpora al análisis bayesiano no se limita a la evaluación del estado de salud de los familiares, como se vio en estos ejemplos. Otro tipo de información es un análisis bioquímico, como el grado de actividad del factor VIII, que pueda ayudar a deducir el estado de portador. Dado que normalmente en estas pruebas hay superposición entre los portadores y los homocigotos normales, el análisis no puede determinar el estado de portador con certeza, pero ofrece una estimación de la *probabilidad* para su incorporación al análisis bayesiano. En las enfermedades con una edad de inicio tardía, como la poliquistosis renal adulta, es posible utilizar la probabilidad de estar afectado a una edad determinada en un análisis bayesiano. Aquí se tiene en cuenta que la probabilidad de tener el gen de la enfermedad es cada vez menor si la persona en riesgo sigue sin manifestar la enfermedad más allá de una edad determinada.

dirigido entra en conflicto con la perspectiva más amplia de la medicina preventiva, que podría proponer que el objetivo principal del asesoramiento debe ser la reducción de la incidencia de las enfermedades genéticas.

Históricamente, el principio del asesoramiento no dirigido surgió en el ámbito del asesoramiento reproductivo y en el contexto de las decisiones concernientes al diagnóstico prenatal. Si el objetivo principal es la prevención o la reducción de la enfermedad, lógicamente el método será más directivo. Sin embargo, el objetivo principal del asesoramiento genético es ayudar a una familia concreta a comprender y afrontar la enfermedad genética, no reducir la incidencia de la enfermedad genética.

Aunque la mayoría de los genetistas suscriben los principios de autonomía y de asesoramiento no dirigido, puede ser complicado para el clínico no ser directivo en absoluto, simplemente por las limitaciones que supone una sesión de tiempo restringido. Por ejemplo, la explicación del manejo nutricional de un lactante con una enfermedad detectada mediante cribado neonatal (v. cap. 13) requeriría un método más directivo que la descripción de los riesgos de enfermedad en los embarazos futuros. El asesoramiento no dirigido puede ser complicado cuando

las consecuencias de la enfermedad son graves, como en el asesoramiento sobre un cáncer de alto riesgo (v. descripción de la nueva definición propuesta que se da más adelante). Asimismo, la información puede presentarse de manera bastante distinta en contextos diferentes. La información sobre el síndrome de Down, por ejemplo, puede comunicarse de forma diferente en función de si el diagnóstico se realizó antes o después del nacimiento de un niño afectado (v. comentario clínico 15-3).

En 2006, los líderes del ámbito del asesoramiento genético y la National Society of Genetic Counselors consensuaron una definición moderna del asesoramiento genético:

> «El asesoramiento genético es el proceso de ayudar a las personas a comprender las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas de la enfermedad y a adaptarse a ellas. El proceso integra lo siguiente: *a)* la interpretación de los antecedentes familiares y personales para evaluar las posibilidades de aparición o recurrencia de la enfermedad; *b)* la educación sobre herencia, pruebas, tratamiento, prevención, recursos e investigación, y *c)* asesoramiento para potenciar las decisiones informadas y la adaptación al riesgo de la enfermedad.»

La mayoría de los genetistas suscriben el principio del asesoramiento no dirigido en el asesoramiento reproductivo: se presenta la información sobre los riesgos, la evolución espontánea, el tratamiento y el resultado de manera equilibrada y neutral, y las decisiones acerca de la reproducción se dejan a la familia.

La facilitación del debate sobre la toma de decisiones reproductivas constituye un aspecto central de la tarea del asesoramiento genético. En la decisión de una familia sobre los futuros embarazos en caso de riesgo elevado intervienen varios factores. Los evidentes son la magnitud de la cifra del riesgo y la carga o impacto de la enfermedad. No obstante, éstas no son las únicas cuestiones significativas. La percepción del impacto de la enfermedad que tiene la familia concreta probablemente es más importante para la toma de decisiones que la percepción profesional de la carga. El significado de los hijos para la familia individual, en función de sus preferencias culturales, religiosas o personales, tiene un peso importante en el proceso de toma de decisiones reproductivas. Además, a menudo las familias se plantean el escenario de afrontar la recurrencia de la enfermedad en otro hijo. Con frecuencia la identificación de estas cuestiones para una familia estimula sus propios debates. Algunas familias perciben el riesgo de recurrencia de manera más cualitativa que cuantitativa: se consideran «en riesgo» o no, y la estimación real del riesgo es algo secundario. El hecho de que haya tanta variación en la importancia que las personas conceden a cada uno de estos factores (percepción del riesgo, percepción del impacto, significado de los hijos y posibilidad de recurrencia) pone de relieve el hecho de que el profesional debe facilitar y no tomar las decisiones.

La tarea final del asesoramiento genético es ayudar a la familia a afrontar la presencia del trastorno, el riesgo de recurrencia o ambas cosas. Esta tarea es similar al apoyo del médico a una

CUADRO 15-2

Nacimiento de un hijo con trisomía 18

Nuestra hija Juliett nació una hermosa tarde de verano de 1984. Al final del embarazo, una ecografía había revelado corazón hipertrofiado, riñón izquierdo dilatado y posible malformación del cerebelo. Durante el período de dilatación, la frecuencia cardíaca de nuestra hija se redujo de manera significativa y nos ofrecieron la opción de una cesárea urgente. Sin dudar, optamos por la cesárea. Colocaron una tela para que no pudiera ver y sólo supe que el bebé había nacido cuando el pediatra salió corriendo de la sala con algo en los brazos. Mi marido lo siguió rápidamente y yo esperé durante lo que me pareció una eternidad.

Juliett pesó 2 kg y midió 45 cm. Yo me había graduado en Enfermería justo antes de quedarme embarazada de Juliett y había trabajado en una UCI pediátrica. Tenía la experiencia suficiente para captar algunos de sus problemas evidentes, pero muchos se me escaparon. Era demasiado delgada y su parrilla costal parecía demasiado corta y prominente. Pero en comparación con las imágenes mentales que me había creado durante la ecografía, me sentí aliviada al ver lo guapa que era. El rasgo más sorprendente eran sus increíbles ojos azules, que estaban abiertos como platos y muy atentos. Tenía la nariz y la boca bien formadas y muy menudas. Mientras mi marido y yo la contemplábamos admirados, un neonatólogo entró en la sala. Señaló varias características, de las cuales sólo recuerdo con claridad el puño cerrado con el dedo índice sobre el dedo medio. Concluyó que probablemente tenía trisomía 18. De las cosas horribles que dijo, lo único que recordaba era que sería un vegetal y que muy probablemente muriera en los días siguientes. Entonces se fue y nosotros nos quedamos allí, anonadados. En este estado de dolor y confusión, intenté comprender cómo aquel puño cerrado podía provocar la muerte, y cómo aquellos ojos brillantes y atentos podían pertenecer a un vegetal.

En los días que siguieron, a menudo le abría el puño y ponía los dedos rectos, con la esperanza de que los análisis de sangre no confirmaran las sospechas del médico. Nuestro vínculo con Juliett había sido instantáneo y nuestro gran deseo era poder llevarla a casa antes de que muriera. Cuando empezó a tolerar el alimento y le retiraron el oxígeno, nuestras súplicas para llevarla a casa fueron atendidas.

Nos fuimos sin seguimiento ni plan asistencial. Cada vez que se dormía, rezábamos para que volviera a despertarse y pudiéramos alimentarla otra vez. A los tres meses, empezó a sonreírnos y nuestras esperanzas se fortalecieron. Hemos sido afortunados por ver cómo superaba las tristes estadísticas y hemos aprendido que no hay ninguna explicación clara de por qué algunos niños con este trastorno viven más tiempo que otros. El corazón de Juliett estaba hipertrofiado por una anomalía similar a la tetralogía de Fallot. La escoliosis leve del nacimiento ha progresado a una curva lumbar de 100 grados y una curva torácica de 90 grados. A pesar de sus numerosos problemas físicos, a su ritmo más lento, Juliett ha continuado aprendiendo y desarrollando habilidades nuevas. Su personalidad es deliciosa y muchas veces la gente se sorprende al ver lo receptiva e interactiva que es.

Muchas veces nos han preguntado si nos daba miedo tener más hijos. Quizá estábamos locos, pero creíamos que sería estupendo tener otro hijo como Juliett. Hemos tenido otras cuatro hijas. Para sorpresa de todos, nuestra quinta hija, Camille, nació con el síndrome de Down. Con Juliett, el proceso de duelo se había disimulado por la gratitud que sentíamos por el hecho de que estuviera viva. Con Camille experimentamos un proceso de duelo más típico.

El día que nació Juliett, se nos acercó un pediatra, nos rodeó con sus brazos y nos dijo que pensaba que era guapa y que la quisiéramos durante todo el tiempo que viviera con nosotros. La convirtió en un ser humano con una vida muy valiosa. En los 13 años que siguieron, Juliett ha visto muchos médicos. La mayoría de ellos, aunque no pudieron curar sus problemas, nos dieron lo más importante que necesitábamos: saber que la vida de nuestra hija era muy valiosa y que, si pudieran, harían cualquier cosa por ayudarla.

CUADRO 15-3
Criar a un hijo con síndrome de Bloom

Tommy nació con una cesárea urgente porque una semana antes de la fecha del parto los movimientos fetales se redujeron notablemente. En el momento del nacimiento pesó sólo 1,8 kg y la primera vez que lo vi estaba en una incubadora conectado a todo tipo de sondas. Pasó el primer mes de vida en la unidad de cuidados intensivos neonatales para controlar el aumento de peso. Como era tan pequeño, durante muchos meses le alimentaron a través de una sonda de alimentación y, en consecuencia, se negó a beber de biberón. Con el tiempo, superó su aversión y utilizó la boca para comer, pero sólo después de un largo aprendizaje. No obstante, a pesar de nuestros cuidados, Tommy siguió siendo pequeño para su edad.

El verano siguiente, Tommy desarrolló unas marcas de color rojo oscuro en las mejillas y debajo de los ojos. El pediatra nos derivó a un dermatólogo, que sospechó que las marcas del rostro de Tommy estaban relacionadas con el fallo del crecimiento. Nos sorprendimos mucho. ¿Cómo podían estar relacionadas las dos cosas? Entonces fue cuando nos dijeron que Tommy podía tener un trastorno genético llamado síndrome de Bloom. Esperábamos que el médico estuviera equivocado, pero poco después Tommy se sometió a una prueba genética que midió el número de intercambios de cromátides hermanas por célula (v. cap. 2). La prueba confirmó que Tommy tenía el síndrome de Bloom. Aunque yo insistía en que era un falso positivo, aprendí a aceptar que nuestro hijo sufría un síndrome canceroso muy raro.

Recibimos un aluvión de preguntas de familiares, amigos y médicos. En consecuencia, nos volvimos muy protectores con nuestro hijo y su privacidad. Sin embargo, no podíamos hacer mucho por protegerlo, porque es un niño muy sociable y le encanta jugar con familiares y amigos. Esto hizo también que escoger una escuela primaria adecuada fuera una decisión muy difícil para nosotros. Esperábamos que los niños se metieran con él por su pequeño tamaño. Sin embargo, para nuestra sorpresa, hizo amigos con facilidad y se adaptó bien a sus compañeros de clase. En realidad, los problemas que tuvo se debieron en gran parte a su mal comportamiento. Así, intentamos hallar un equilibrio entre proteger a Tommy y no concederle privilegios especiales debido a su pequeña estatura.

En casa, intentamos tratar a Tommy como a cualquiera de sus hermanos. Nos encontramos con el problema de que, por causa de su pequeño tamaño, la gente cree erróneamente que tiene una edad mucho menor a la verdadera. Esto es muy frustrante para Tommy, pero a veces reforzamos esa imagen porque nos preocupa su seguridad. Por ejemplo, aunque Tommy tiene 6 años, sólo pesa 9,5 kg. Así, tiene que sentarse en una silla para bebés cuando va en coche y tenemos que explicar a sus amigos que eso le ayuda a ver por la ventana. Otro problema para la seguridad es que muchos sensores de las puertas automáticas de los supermercados no detectan su presencia y se cierran fácilmente sobre él.

En general, Tommy se ha adaptado bien. Sube o salta para llegar a las cosas. Para mantener el paso de sus amigos, muchas veces corre o salta en lugar de caminar. Nos preocupamos constantemente por su seguridad, pero no podemos controlar todo lo que le pasa. Hasta ahora, ha sido un niño sano y, aunque parece que hayamos viajado en una montaña rusa emocional, no cambiaríamos nuestras experiencias por nada.

familia que afronta una enfermedad crónica o una discapacidad. Lo que es único, quizá, es la percepción de la familia del significado de un trastorno genético (cuadros 15-2 y 15-3). En muchos trastornos adquiridos, como las infecciones o los accidentes, se externaliza el significado último del trastorno. En las enfermedades genéticas, el trastorno es más intrínseco al individuo y la familia; por tanto, a menudo supone un complejo dilema personal. La validación de la difícil situación de las familias es vital y probablemente más eficaz que los intentos simplistas por evitar la culpa. Los sentimientos de culpabilidad y vergüenza son naturales en esta situación y también deben ser reconocidos.

El médico de atención primaria desempeña un papel vital en el apoyo constante de las familias en las cuales uno de los miembros tiene una enfermedad genética. Otras estrategias de apoyo son la derivación de la familia a un grupo de asesoramiento genético, la distribución de información actual sobre el trastorno publicada y en la red, la derivación a profesionales de la salud mental para un asesoramiento continuo y las visitas de seguimiento frecuentes con tiempo para hablar de sentimientos e ideas.

El asesoramiento genético incluye muchos temas: diagnóstico y tratamiento médico, determinación del riesgo de recurrencia, opciones para abordar el riesgo, toma de decisiones reproductivas y servicios de apoyo.

En las tres últimas décadas, numerosos estudios han intentado evaluar la eficacia del asesoramiento genético. La metodología de estos estudios es complicada y la evaluación de los resultados depende de la interpretación de cada uno de los objetivos del asesoramiento genético. No obstante, pueden darse algunas ideas generales. Las familias tienden a recordar bastante bien los riesgos de recurrencia. Enviarles una carta después de la visita permite que los recuerden mejor. Las familias que consideran que la enfermedad de su descendencia es grave y una «carga» recuerdan mejor las cifras de riesgo. La mayoría de los estudios indican que el asesoramiento genético es relativamente eficaz a la hora de ofrecer información sobre los aspectos y los riesgos genéticos del trastorno. Las cuestiones que rodean a la toma de decisiones y el apoyo psicosocial requieren investigaciones adicionales.

Asesores genéticos y proceso de asesoramiento genético

Con los avances de la disciplina de la genética médica (incluyendo el asesoramiento genético) en la década de 1970, se hizo evidente que la administración de este servicio es compleja y requiere mucho tiempo. El genetista no sólo debía tener conocimientos de la mayoría de las especialidades médicas, sino que también era necesario facilitar la toma de decisiones y ofrecer apoyo psicosocial. Cuando se evidenció la necesidad de profesionales genéticos en lugar de médicos, surgieron varios programas de capacitación en asesoramiento genético en Estados Unidos y Canadá. En la actualidad hay más de 30 programas acreditados en Norteamérica para impartir asesoramiento genético. Los asesores genéticos se han convertido en compañeros de médicos y otros profesionales en la administración de servicios genéticos médicos. Esta evolución dio pie a una asociación profesional, la National Society of Genetic Counselors, y al organismo certificador y acreditador, el American Board of Genetic Counseling. Aunque la gama de habilidades es amplia y las descripciones del trabajo varían en los diferentes centros médicos, los asesores médicos se han convertido en los

expertos en la determinación de las probabilidades de recurrencia, la toma de decisiones reproductivas y el apoyo psicosocial (cuadro 15-4). En el marco prenatal y del cáncer, los asesores genéticos actúan de manera bastante independiente como médicos. Más recientemente, los asesores genéticos han pasado a ser profesionales importantes en los equipos de investigación y en los servicios de los laboratorios de genética.

Grupos de asesoramiento genético

Los grupos de asesoramiento genético pueden ofrecer un apoyo fundamental a las familias que tienen un miembro afectado por un trastorno genético (p. ej., Genetic Alliance, que se da en los recursos de Internet al final de este capítulo). Estas organizaciones de apoyo hacen sentir a la familia que no están solos de una manera que el profesional no puede hacer. La sensación de aislamiento que muchas veces acompaña a los trastornos genéticos (y las enfermedades raras en general) suele aliviarse cuando se conoce a otra persona en la misma situación. Se crean vínculos inmediatos que muchas veces ayudan al proceso de afrontamiento. En las últimas décadas, profesionales y personas con trastornos genéticos y discapacidades se han unido para trabajar conjuntamente. Estos grupos no sólo ofrecen un servicio necesario, sino que también han facilitado la creación de bases de datos y estudios de investigación. La derivación a un grupo de apoyo genético y la distribución de información por escrito son ahora una parte rutinaria de la atención y el tratamiento de todos los trastornos genéticos.

La administración de los servicios genéticos, incluyendo el asesoramiento, implica el trabajo conjunto de médicos, asesores genéticos y grupos de asesoramiento genético.

CUADRO 15-4

Una perspectiva privilegiada del asesoramiento genético

En su uso más general, el término de *asesor genético* se refiere a cualquier profesional médico que está cualificado profesionalmente para ofrecer asesoramiento genético. Normalmente, un asesor genético es un profesional de la genética con máster o doctorado en asesoramiento genético. Los programas de asesoramiento genético ofrecen formación y capacitación clínica en genética médica y asesoramiento. Además, un asesor genético ha aprobado un examen de certificación realizado por el American Board of Genetic Counseling o el American Board of Medical Genetics.

¿A QUÉ SE DEDICAN LOS ASESORES GENÉTICOS?

Algunas de las principales responsabilidades del asesor médico son entrevistar a individuos y familias con trastornos genéticos y responder preguntas sobre las posibilidades de sufrir un trastorno genético. Con frecuencia, el asesor genético trabaja dentro de un equipo que puede incluir genetistas médicos, otros médicos (p. ej., obstetras, oncólogos, neurólogos), trabajadores sociales, psicólogos, nutricionistas o enfermeras. Los asesores genéticos ayudan a recoger y evaluar información médica para determinar un diagnóstico, ofrecen educación al paciente, apoyo psicosocial y asesoramiento, asesoramiento genético y evaluación del riesgo para pruebas genéticas, y ayudan a los médicos a tratar los trastornos genéticos. A menudo filtran las preguntas y derivaciones que recibe el servicio de genética en el que ejercen. Podrían manejar o coordinar los clínicos y el personal. Trabajan en programas de educación genética para profesionales legos y el público general.

¿EN QUÉ ENTORNOS TRABAJAN LOS ASESORES GENÉTICOS?

Con frecuencia, los asesores genéticos trabajan en entornos de genética general en pediatría y medicina para adultos. También trabajan en el entorno obstétrico, ofreciendo asesoramiento para el diagnóstico y el cribado prenatal, pruebas genéticas para parejas con múltiples pérdidas fetales, diagnóstico y tratamiento de los embarazos con anomalías detectadas radiológicamente y, más recientemente, tecnologías reproductivas alternativas. Trabajan en clínicas especializadas multidisciplinarias para grupos de enfermedades (p. ej., metabólicas, craneofaciales, displasia ósea, neurogenética) o para enfermedades únicas (p. ej., síndrome de Down, neurofibromatosis, hemofilia). Más recientemente, los asesores genéticos están cada vez más integrados en las clínicas genéticas del cáncer.

Muchos asesores participan en investigaciones relacionadas con la genética clínica y el asesoramiento genético. Por ejemplo, las pruebas predictivas de trastornos como la enfermedad de Huntington y cánceres hereditarios se realizan principalmente en estudios de investigación dirigidos a evaluar las consecuencias médicas, éticas, legales y sociales. Dentro del ámbito de la investigación, los asesores genéticos ofrecen asesoramiento y ayudan a diseñar, poner en práctica y evaluar protocolos de investigación.

Algunos asesores genéticos trabajan en laboratorios para ofrecer un contacto entre el laboratorio y sus clientes y ayudar en la elaboración de protocolos de laboratorio. Un pequeño porcentaje de los asesores genéticos trabajan en el ámbito privado y algunos tienen puestos administrativos en el gobierno estatal o federal. Muchos asesores genéticos ejercen en los niveles regionales y nacionales de organizaciones profesionales y otros ayudan a crear, mantener o asesorar los grupos legos de asesoramiento sobre trastornos genéticos.

¿QUÉ HABILIDADES Y CUALIDADES PERSONALES SON NECESARIAS EN UN BUEN ASESOR GENÉTICO?

Un buen asesor genético necesita unos buenos conocimientos básicos de biología y genética y formación en la teoría y la práctica de las técnicas psicosociales (p. ej., sistemas familiares, asesoramiento de crisis, habilidades de entrevista). Dado que la mayoría de los asesores genéticos ofrecen un servicio directo al paciente, es esencial trabajar bien con las personas. Los asesores genéticos deben trabajar bien de manera independiente y en equipo. Los aspectos de la atención del paciente implican un alto grado de responsabilidad y los asesores deben aprender a manejar eficazmente el estrés de las situaciones difíciles de las familias con las que trabajan.

¿QUÉ FUTURO TIENE EL ASESORAMIENTO GENÉTICO?

Es difícil predecir hasta qué punto la genética médica seguirá acercándose a la medicina general. ¿Crecerán en número los genetistas y asesores genéticos o seguirán los profesionales de la genética siendo pocos en número y limitando su papel a asesorar a los generalistas y ver sólo los casos más complicados? En cualquier caso, existe una clara necesidad de aumentar la formación genética de los profesionales médicos y el público. Muchos observadores creen que la genética médica y el asesoramiento médico tienen un gran potencial para la expansión. Lo que está fuera de toda duda es el sorprendente surgimiento de la genética médica, que ha pasado de ser una oscura subespecialidad médica a un área de conocimiento que se está integrando con rapidez en todos los ámbitos de la medicina.

(Por cortesía de Bonnie J. Baty, M. S.)

Anamnesis y exploración en genética clínica

Con el desarrollo de la genética médica como especialidad de la medicina, los servicios de genética clínica han pasado a formar parte del sistema de atención sanitario. La mayoría de los centros médicos universitarios de Norteamérica incluyen una clínica de genética cuyo principal objetivo es ofrecer diagnóstico, tratamiento y servicios de asesoramiento genético.

Como en todas las visitas médicas, la evaluación de una persona o familia para detectar un posible trastorno genético requiere una anamnesis exhaustiva y una exploración física. La anamnesis incluye información sobre las inquietudes de la familia, el período prenatal, la dilatación, la expulsión y la documentación de las relaciones familiares (la genealogía). La exploración física debe centrarse en las variaciones físicas o las anomalías menores que nos ofrecen indicios de un diagnóstico. Otros miembros de la familia podrían tener que someterse a una evaluación para determinar la presencia o ausencia de un trastorno genético. Las fotografías y registros de determinadas mediciones físicas son un componente estándar de la evaluación genética. Es posible que sean necesarias pruebas complementarias para documentar manifestaciones físicas concretas (p. ej., una ecocardiografía o RM para la dilatación aórtica en el síndrome de Marfan o radiografías para diagnosticar acondroplasia).

Los antecedentes familiares son un tipo importante de datos clínicos que se recopilan en este proceso (cuadro 15-5). Los datos obtenidos en los antecedentes familiares suelen ser útiles para dar con el diagnóstico exacto de una enfermedad. Por ejemplo, unos antecedentes familiares importantes de enfermedad coronaria de inicio temprano podrían indicar la presencia de una anomalía del receptor de la lipoproteína de baja densidad causante de hipercolesterolemia familiar. Unos antecedentes familiares de cáncer de colon de inicio temprano podrían indicar que la familia tiene un gen de la poliposis adenomatosa familiar o del cáncer colorrectal hereditario no polipósico. La información de los antecedentes familiares también puede servir de orientación para calcular los riesgos de recurrencia al ayudar a determinar si una enfermedad genética se ha transmitido a través uno de los progenitores en forma de mutación nueva (esto es especialmente importante en las enfermedades con penetrancia reducida). El conocimiento y las habilidades necesarios para tomar unos antecedentes familiares completos son importantes para todos los clínicos, no sólo los genetistas clínicos.

Normalmente, el clínico envía una carta a la familia en la que resume el diagnóstico, la evolución espontánea y la información sobre el riesgo del trastorno. La carta es un recurso valioso para la familia, porque ayuda a documentar la información sobre el riesgo para su revisión posterior. A menudo se ofrece información sobre grupos de asesoramiento de pacientes y de población general, incluyendo panfletos y folletos. Se recomienda la realización de visitas de seguimiento, dependiendo de la situación individual. En el cuadro 15-6 se da una lista de los servicios de genética clínica.

> Las evaluaciones genéticas clínicas incluyen exploración física, unos antecedentes familiares detallados, las pruebas complementarias necesarias y la comunicación de la información a la familia a través de informes y la distribución de folletos y artículos publicados.

En los últimos años, la atención de las personas con enfermedad genética ha incluido la elaboración de directrices para la asistencia de seguimiento y de rutina. Conocer la evolución espontánea de una enfermedad, junto con una revisión crítica de las pruebas de detección y las intervenciones realizadas, puede servir de marco para el control de la salud y la orientación anticipada. Posteriormente, el plan de tratamiento puede ser utilizado por el médico de atención primaria. Muchas de las clínicas especializadas, como las que tratan la NF1 o la hemofilia, se han creado fundamentalmente con este fin. Un ejemplo de este método es la lista de control para el mantenimiento de la salud de los lactantes y niños con síndrome de Down (v. cap. 6).

A medida que aumente el número de opciones terapéuticas para los trastornos mendelianos (p. ej., el tratamiento de la dilatación aórtica en el síndrome de Marfan; v. cap. 4), probablemente cambie el papel de los genetistas clínicos. Desde el inicio del siglo XXI, los genetistas intervienen cada vez más en el diseño y la puesta en marcha de ensayos clínicos y sin duda esta tendencia proseguirá y alterará la naturaleza de la práctica.

CUADRO 15-5

Los antecedentes familiares

La obtención de unos antecedentes familiares completos y exactos constituye una parte indispensable de una evaluación médica y debe incluirse una genealogía en la historia clínica del paciente. Como mínimo, deben incluirse los siguientes puntos:

- El sexo de cada individuo y su parentesco con los otros miembros de la familia. Esta información debe indicarse mediante los símbolos genealógicos estándar (v. cap. 4).
- Es necesario obtener los antecedentes familiares de tres generaciones. Por ejemplo, los familiares de sexo masculino de la parte de la madre serán especialmente importantes cuando se esté considerando un trastorno recesivo ligado al cromosoma X.
- La edad de cada individuo. Debe mantenerse el registro de si cada individuo está afectado por la enfermedad en cuestión y realizar preguntas sobre las enfermedades que puedan estar relacionadas con ésta (p. ej., cáncer ovárico en una familia que se visita por un cáncer de mama familiar).
- Todos los abortos espontáneos y muertes fetales conocidas.
- El origen étnico de la familia. Esto es importante porque la prevalencia de muchas enfermedades varía considerablemente entre los distintos grupos étnicos.
- Información sobre consanguinidad. Aunque es relativamente rara en la mayoría de las poblaciones occidentales, la consanguinidad es frecuente en muchas poblaciones del mundo y con frecuencia las poblaciones inmigrantes mantienen tasas relativamente elevadas de consanguinidad (v. cap. 4).
- Cambios en los antecedentes de la familia. Se diagnostican nuevas enfermedades a los miembros de la familia y nacen otros niños. Estos cambios pueden afectar al diagnóstico y la estimación del riesgo, por lo que hay que actualizar periódicamente los antecedentes familiares y la genealogía.

CUADRO 15-6
Tipos de servicios y programas de genética clínica

Clínicas genéticas basadas en un centro
Clínicas de extensión
Interconsultas hospitalarias
Clínicas de especialidad
- Clínicas metabólicas
- Clínicas de genética del cáncer
- Clínicas de espina bífida
- Clínicas de hemofilia
- Clínicas craneofaciales
- Otras clínicas de un único trastorno (p. ej., clínicas de NF1)

Programas de diagnóstico prenatal: clínicas de genética perinatal y reproductiva
- Clínicas de amniocentesis y muestreo de vellosidades coriónicas
- Programas ecográficos
- Programas de cribado sérico materno triple
- Programas de diagnóstico preimplantacional
- Diagnóstico presintomático en familias (p. ej., diagnóstico del cáncer de mama familiar)

Cribado genético
- Programa de cribado neonatal/clínicas de seguimiento
- Otros programas de cribado poblacional (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs)

Educación y capacitación
- Profesionales sanitarios, incluyendo genetistas clínicos y asesores genéticos
- Público general
- Sistema escolar
- Servicios de información teratológica

CUADRO 15-7
Indicaciones comunes para la derivación genética

Evaluación de una persona con retraso mental o del desarrollo
Evaluación de una persona con malformaciones simples o múltiples, preguntas sobre un síndrome dismórfico
Evaluación de una persona con una posible enfermedad metabólica hereditaria
Presencia de un posible trastorno monogénico
Presencia de un trastorno monogénico, incluyendo reordenamientos equilibrados
Persona en riesgo de un trastorno genético, incluyendo preguntas sobre un diagnóstico presintomático o riesgo de cáncer
Persona o familia con preguntas sobre aspectos genéticos de cualquier trastorno médico
Parejas con antecedentes de abortos espontáneos frecuentes
Consanguinidad en una pareja, normalmente primos hermanos o familiares más próximos
Asesoramiento teratogénico
Asesoramiento previo a la concepción y sobre factores de riesgo, incluyendo edad materna avanzada y otras posibles indicaciones para el diagnóstico prenatal

Tradicionalmente, el asesoramiento genético se administra a la familia que acude a la consulta con preguntas sobre el diagnóstico, el tratamiento y el riesgo de recurrencia del trastorno en cuestión. Así, en la mayoría de las situaciones, el asesoramiento genético se lleva a cabo retrospectivamente. Con la mayor disponibilidad de pruebas prenatales, de detección de portadores y presintomáticas, el asesoramiento genético prospectivo se hará más habitual. En el cuadro 15-7 se enumeran las razones frecuentes de la derivación a una evaluación genética.

DISMORFOLOGÍA Y TERATOLOGÍA CLÍNICA

Al principio de este capítulo, la dismorfología se definió como el estudio del desarrollo físico anormal (**morfogénesis**). Las anomalías congénitas están causadas por una morfogénesis alterada. Aunque el término de dismorfología puede parecer sinónimo de **teratología**, normalmente el último implica el estudio de las causas ambientales de las anomalías congénitas, a pesar de que su significado literal no hace referencia a la etiología. (El término «teratología» proviene de *teras*, el equivalente griego de «monstruo». El término de «dismorfología» fue una propuesta del Dr. David Smith como reacción a la connotación peyorativa de «teratología».)

Las anomalías congénitas representan una causa importante de morbimortalidad en la primera infancia. Estudios actuales indican que la frecuencia de las malformaciones médicamente significativas diagnosticadas en el período neonatal se sitúa entre el 2 y el 3%. Investigaciones que han observado niños durante un período

TABLA 15-1
Ejemplos de síndromes comunes de múltiples anomalías congénitas y displasias derivados a una clínica de genética médica

Síndromes	Etiología
Síndrome de Down	Cromosómica
Neurofibromatosis de tipo 1	Monogénica (AD)
Síndrome de Angelman	Microdeleción del cromosoma 15q; disomía uniparental
Secuencia de disrupción amniótica	Desconocida
Osteogénesis imperfecta	Monogénica; heterogénea, AD, AR; colágeno de tipo I, genes relacionados
Trisomía 18	Cromosómica
Asociación VATER	Desconocida
Síndrome de Marfan	Monogénica (AD)
Síndrome de Prader-Willi	Microdeleción del cromosoma 15q; disomía uniparental
Síndrome de Noonan	Monogénica (AD)
Síndrome de Williams	Microdeleción del cromosoma 7
Acondroplasia	Monogénica (AD)
Trisomía 13	Cromosómica
Síndrome de Turner	Cromosómica (45,X)
Síndrome de Rett	Gen ligado al cromosoma X
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Monogénica (AD)
Klippel-Trenaunay	Heterogénea; un síndrome de susceptibilidad identificado
Síndrome alcohólico fetal	Alcohol excesivo
Síndrome de Cornelia de Lange	Monogénica (AD)

AD, autosómica dominante, AR, autosómica recesiva; VATER, anomalías vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, anomalías renales.

TABLA 15-2
Causas de malformaciones en los niños afectados

Causa genética	Número*	Porcentaje
Anomalías cromosómicas	157 (45)	10,1
Genes mutantes únicos	48	3,1
Familiar	225 (3)	14,5
Herencia multifactorial	356 (23)	23,0
Teratógenos	49	3,2
Factores uterinos	39 (5)	2,5
Gemelares	6 (2)	0,4
Causa desconocida	669 (24)	43,2
Total	1.549 (102)	

**Los valores entre paréntesis indican abortos terapéuticos; de los 69.277 niños estudiados, 1.549 presentaban malformaciones, con una incidencia del 2,24%. Datos de Nelson K, Holmes LB. Malformations due to spontaneous mutations in newborn infants. N Engl J Med. 1989;320:19-23.*

más prolongado demuestran que esta frecuencia se eleva hasta el 3-4% para el año de edad. En Estados Unidos, las malformaciones congénitas constituyen la causa más frecuente de mortalidad durante el primer año de vida. En la tabla 15-1 se enumeran algunos de los síndromes malformativos más comunes e importantes.

Hay varias maneras de clasificar las anomalías congénitas. El método de clasificación más habitual es según el sistema orgánico o la región corporal (p. ej., craneofacial, extremidad, corazón). Otros esquemas de clasificación más útiles desde el punto clínico incluyen: *a)* síndrome con una o múltiples anomalías congénitas; *b)* anomalías mayores (defectos médicos o quirúrgicos importantes) o anomalías menores; *c)* clasificación según el proceso patógeno, y *d)* clasificación etiológica.

En la tabla 15-2 se dan las causas de las principales anomalías de un importante estudio llevado a cabo en Boston. De los datos se desprendieron cuatro mensajes clave: la etiología de dos terceras partes de las anomalías congénitas es desconocida o multifactorial (v. cap. 12), las causas ambientales demostradas de las malformaciones congénitas son infrecuentes y en el 30% de los casos aproximadamente se identifica un componente genético conocido.

Principios de la dismorfología

Al describir los principios básicos de la dismorfología, es importante definir ciertos términos clave. En la práctica clínica se emplean las siguientes definiciones basadas en procesos patógenos.

- Una **malformación** es una anomalía morfológica primaria de un órgano o parte del cuerpo producida por un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal (p. ej., labio leporino, polidactilia).
- La **displasia** es una anomalía primaria que atañe a la organización anormal de las células en el tejido (p. ej., malformación vascular).
- Una **secuencia** es una anomalía primaria con alteraciones estructurales secundarias (p. ej., secuencia de Pierre Robin, un trastorno en el cual una anomalía primaria en el desarrollo mandibular la produce una mandíbula pequeña, glosoptosis secundaria y fisura palatina).
- Un **síndrome** es un patrón de múltiples malformaciones primarias con una única etiología (p. ej., síndrome de la trisomía 13).
- Una **deformación** es la alteración de la forma o la posición de una parte corporal formada normalmente debido a fuerzas mecánicas. Normalmente se produce en el período fetal, no en la embriogénesis. Se trata de una alteración secundaria. Puede ser extrínseca, como en el oligohidramnios (líquido amniótico reducido), o intrínseca, como en la distrofia miotónica congénita.
- Una **disrupción** es un defecto morfológico de un órgano, de parte de un órgano o de una región más amplia del cuerpo producido por el fracaso extrínseco o las interferencias de un proceso de desarrollo originalmente normal. Se trata de una malformación secundaria (p. ej., anomalía secundaria de la extremidad provocada por un accidente vascular).

Obsérvese que las malformaciones y displasias son sucesos primarios que tienen lugar en la embriogénesis y la histogénesis, mientras que las disrupciones y deformaciones son secundarias.

Al evaluar a un niño con una malformación congénita, lo más importante es saber si la anomalía es una única anomalía aislada o forma parte de un patrón malformativo más amplio organizado (esto es, un síndrome). Un ejemplo viene dado por la evaluación de un bebé con labio leporino. Si el bebé tiene un labio leporino aislado no sindrómico sin otras malformaciones, la descripción de la evolución espontánea, la genética, el pronóstico y el tratamiento es muy diferente a la de si el labio leporino es una manifestación del síndrome de la trisomía 13 (v. cap. 6). Lo primero puede repararse quirúrgicamente y tiene un riesgo de recurrencia relativamente bajo (v. cap. 12) y pocos problemas médicos asociados. La trisomía 13 es un trastorno cromosómico grave. Además de fisuras bucofaciales, normalmente estos niños presentan una anomalía congénita cardíaca y malformaciones del sistema nervioso central. Y lo que es más importante: el 50% de los niños con trisomía 13 mueren en el período neonatal y el 90% lo hacen antes de 1 año de edad. Así, la predicción de la evolución espontánea y el tratamiento médico de estos dos ejemplos es bastante diferente.

Otro ejemplo es un niño con labio leporino que también tiene depresiones o fístulas en el labio inferior. La combinación de fisuras bucofaciales y depresiones labiales indica un trastorno autosómico dominante denominado síndrome de Van der Woude. Aunque la evolución espontánea de este trastorno no difiere apenas de la del labio leporino, los riesgos de recurrencia genética son muy distintos. En la evaluación de un niño con síndrome de Van der Woure es muy importante determinar si uno de los progenitores es portador del gen. En caso afirmativo, el riesgo de recurrencia es del 50%, una cifra muy superior al 4% del riesgo de recurrencia en hermanos que suele atribuirse al labio leporino no sindrómico. Dado que el síndrome de Van der Woude tiene una expresión muy variable y con frecuencia se manifiesta sólo con fístulas labiales, muchas veces se pasa por alto. Así, para determinar con exactitud los riesgos de recurrencia, es necesaria una exploración física atenta, además de conocimientos de la genética de las malformaciones aisladas y los síndromes.

La pregunta más importante que hay que formular al evaluar a un niño con una malformación congénita es si se trata de una anomalía aislada o forma parte de un patrón sindrómico.

Los avances de los conocimientos de la patogenia de las anomalías congénitas humanas han llevado a una mejor comprensión de la relación de los defectos del desarrollo en los patrones de anomalías congénitas múltiples. Algunos trastornos conocidos que a primera vista parecen verdaderos síndromes, en realidad son un grupo de defectos consistentes en una malformación primaria y sus efectos secundarios localizados (esto es, una secuencia). En una secuencia, el patrón es una unidad de desarrollo cuya cascada de sucesos patógenos secundarios es bien conocida. En cambio, la relación patógena de las malformaciones primarias de un síndrome no se conoce tan bien, aunque es posible clarificar la patogenia cuando el síndrome tiene su origen en los efectos pleiotrópicos de un único gen (p. ej., el síndrome de Marfan; v. cap. 4).

Uno de los mejores ejemplos de secuencia es el fenotipo de Potter o la secuencia del oligohidramnios. En la actualidad se cree que cualquier trastorno significativo y persistente que provoque oligohidramnios puede producir esta secuencia, ya sea insuficiencia renal intrauterina debido a malformaciones renales (como ausencia de riñones, agenesia renal) o pérdida crónica de líquido amniótico. El feto desarrollará un patrón de deficiencia secundaria del crecimiento, contracturas articulares (deformaciones), rasgos faciales característicos e hipoplasia pulmonar (fig. 15-1). Antes de que se conociera la causa de estas manifestaciones, el fenotipo se denominó *síndrome de Potter*. Ahora, al saber que todas las manifestaciones son secundarias a oligohidramnios, el trastorno recibe el nombre más adecuado de *secuencia de oligohidramnios*. Al igual que en cualquier malformación, el defecto renal puede aparecer de manera aislada o formar parte de cualquiera de los síndromes que cursan con malformaciones renales (como el síndrome Meckel-Gruber autosómico recesivo o el trastorno no sindrómico más común, agenesia renal bilateral). A menudo, distinguir entre síndromes y secuencias puede mejorar el conocimiento de la causa subyacente de un trastorno y ayudar a predecir el pronóstico.

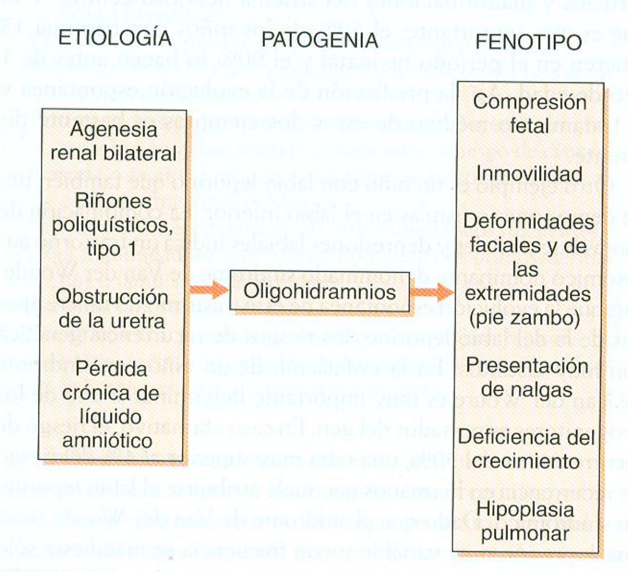


FIGURA 15-1
La secuencia de oligohidramnios. El oligohidramnios puede tener su origen en varias causas diferentes. Produce un conjunto de manifestaciones fenotípicas secundarias.

Es importante distinguir entre una secuencia, que es una anomalía primaria con alteraciones estructurales secundarias, y un síndrome, que es un conjunto de malformaciones cuya relación entre sí suele ser menos conocida.

Teratología clínica

Un **teratógeno** es un agente externo al genoma del feto que induce malformaciones estructurales, deficiencia del crecimiento o alteraciones funcionales durante el desarrollo fetal. Aunque los teratógenos sólo causan un pequeño porcentaje de la totalidad de las anomalías congénitas, su potencial preventivo los hace merecedores de estudio. En la tabla 15-3 se enumeran los teratógenos humanos conocidos.

Es importante comprender el proceso de razonamiento que lleva a designar una sustancia como teratógeno. Este proceso se basa en una evaluación de los datos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos y fisiológicos. Los estudios con animales también ayudan a determinar si un agente es teratógeno.

En el comentario clínico 15-4 se mencionan algunos de los problemas de la determinación si un agente es teratógeno. Una cuestión clínica clave radica en el hecho de que es habitual que las familias hagan preguntas a sus médicos sobre los riesgos de determinadas exposiciones durante el embarazo. Cuando se enfrenta a una pregunta así, el médico tiene varias opciones. Una de ellas consiste en revisar la literatura médica sobre exposiciones concretas en humanos, formarse una opinión acerca del grado de riesgo y luego ofrecer asesoramiento. Al final del capítulo se dan varios recursos en línea y publicados que están disponibles para el clínico. Una alternativa es derivar al paciente a un servicio de información teratológica o a una unidad de genética clínica. Debido a la complejidad de estas cuestiones, han surgido servicios de información teratológica por todo Estados Unidos, Canadá y Europa. La Organization of Teratology Information Services ofrece información actualizada y exhaustiva sobre exposiciones en el embarazo y cuenta con las listas de los servicios de información teratológica disponibles en Norteamérica.

Los teratógenos son agentes externos que causan un pequeño pero importante porcentaje de las malformaciones congénitas. Con frecuencia es difícil demostrar de manera concluyente que una sustancia es teratógena.

Prevención de las malformaciones congénitas

Dado que la mayoría de las anomalías estructurales no tienen una causa evidente, su prevención supone un desafío.

TABLA 15-3

Teratógenos humanos conocidos*

Fármaco	Posible anomalía	Período de exposición crítica	Porcentaje de los individuos expuestos que están afectados
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE)	Disgénesis renal; oligohidramnios; anomalías de la osificación craneal	Del segundo al tercer trimestre	NE
Alcohol, crónico	Anomalías craneofaciales y del sistema nervioso central; anomalías cardíacas	<12 semanas	10-15
	Bajo peso en el nacimiento; retraso del desarrollo	>24 semanas	NE
Aminopterina	Aborto espontáneo	<14 semanas	NE
	Anomalías craneofaciales; defectos de las extremidades; craneosinostosis; defectos del tubo neural	Primer trimestre	NE
	Bajo peso en el nacimiento	>20 semanas	NE
Dosis elevadas de andrógenos o norprogesteronas	Virilización de los genitales femeninos externos	>10 semanas	0,3
Carbamazepina	Espina bífida	<30 días tras la concepción	≈1
Carbimazol/metimazol	Hipotiroidismo; bocio	NE	NE
Cocaína	*Abruptio placentae*	Del segundo al tercer trimestre	NE
	Hemorragia intracraneal; parto prematuro	Tercer trimestre	NE
Dietilestilbestrol	Anomalías uterinas; adenosis vaginal; adenocarcinoma; vaginal bordes cervicales; infertilidad masculina	<12 semanas	NE
Fluconazol (dosis elevadas)	Anomalías de las extremidades y craneofaciales	Primer trimestre	NE
Isotretinoína	Muerte fetal; hidrocefalia; anomalías del sistema nervioso central; microtia o anotia; timo pequeño o ausente; anomalías cardíacas conotroncales; micrognatia	>15 días tras la concepción	45-50
Metotrexato	Craneosinostosis; cráneo poco osificado; dismorfología craneofacial; defectos de las extremidades	6-9 semanas tras la concepción	NE
Penicilamina	Cutis laxa, contracturas articulares	NE	NE
Fenitoína	Anomalías craneofaciales; falanges y uñas hipoplásicas	Primer trimestre	10-30
Disolventes, abuso (todo el embarazo)	Tamaño pequeño para la edad gestacional; retraso del desarrollo		NE
Estreptomicina	Pérdida auditiva	Tercer trimestre	NE
Tetraciclina	Dientes y huesos tintados	>20 semanas	NE
Talidomida	Deficiencias en las extremidades; anomalías auditivas	38-50 días después de la FUR	15-25
Tiouracilo	Aborto espontáneo	Primer trimestre	NE
	Muerte intrauterina	>20 semanas	NE
	Bocio		NE
Trimetadiona	Retraso del desarrollo; cejas en forma de V; orejas bajas; dientes irregulares	Primer trimestre	NE
Ácido valproico	Espina bífida	<30 días tras la concepción	<1
	Anomalías craneofaciales; anomalías preaxiales	Primer trimestre	NE
Warfarina	Hipoplasia nasal; epífisis punteadas	6-9 semanas	NE
	Anomalías del sistema nervioso central secundarias a hemorragia cerebral	>12 semanas	NE

NE, no establecido; FUR, fecha de la última regla.

**Otros teratógenos demostrados son infecciones maternas (rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, varicela, encefalitis equina venezolana, sífilis, parvovirus), estados patológicos maternos (diabetes mellitus, fenilcetonuria, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Graves) y radiación ionizante.*

Datos de Martinez LP, Robertson J, Leen-Mitchell M. Environmental causes of birth defects. En: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NM, eds. Rudolph's Pediatrics. 21.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2002. p. 9.



COMENTARIO CLÍNICO 15-4
La saga del Bendectin

El Bendectin, o doxilamina *(doxyclamine)*, fue un fármaco introducido en la década de 1960 para los «mareos matutinos» (náuseas y vómitos durante el embarazo). El fármaco era especialmente eficaz y, durante la década de 1970, alrededor de la tercera parte de las mujeres norteamericanas tomaron Bendectin en algún momento del primer trimestre de embarazo.

Probablemente, Bedectin ha sido más estudiado que ningún otro medicamento individual para el embarazo. Varios estudios epidemiológicos no han hallado indicios concluyentes de un mayor riesgo de malformaciones congénitas con el uso de Bendectin durante el embarazo. Los escasos estudios que han demostrado asociaciones débiles entre Bendectin y anomalías congénitas no revelaron patrones uniformes. Los estudios con animales tampoco indican asociación alguna. A pesar de estos datos, en la década de 1980 se llevaron a cabo varios juicios contra la compañía que comercializaba Bendectin. En consecuencia, la compañía retiró el fármaco del mercado.

El proceso de razonamiento que se sigue para determinar la causación en estos casos es complejo. Antes de emitir juicios sobre la etiología, se requiere una revisión crítica de la literatura médica. Es necesario evaluar los estudios epidemiológicos disponibles en términos de metodología, diseño y sesgos. Los conocimientos actualizados de la etiología y la patogenia de las malformaciones congénitas deben incluirse en el diseño del estudio. Deben aplicarse los principios básicos de la teratología. Esto incluye la evaluación del *período crítico* (esto es, ¿tuvo lugar la exposición durante el período del embarazo en el cual se estaban desarrollando las estructuras fetales con malformaciones?). Los datos clínicos incluyen la búsqueda del patrón de las anomalías (esto es, un síndrome específico), porque todos los teratógenos conocidos producen patrones uniformes (v. tabla 15-3). Los modelos animales nunca demuestran causación en los humanos, pero pueden ofrecer indicios e información sobre la patogenia. Además, el efecto propuesto debe ser biológicamente plausible.

Una revisión de los datos acerca de Bendectin revela que no cumple ninguno de estos criterios. En realidad, debido a la gran cantidad de estudios de que ha sido objeto, Bendectin satisface los criterios estándar de inocuidad tan bien como cualquier medicamento conocido. Entonces, ¿a qué se deben estos litigios? Una parte importante de la respuesta a esta pregunta atañe a la aparición *coincidente* de malformaciones congénitas y exposición a Bendectin. Teniendo en cuenta que se diagnosticará una malformación congénita mayor al 3% de los niños antes de 1 año de edad *y* que aproximadamente una tercera parte de las mujeres tomaron Bendectin en el primer trimestre del embarazo, alrededor del 1% ($1/3 \times 3\%$) de todos los embarazos de la década de 1970 habrán experimentado la ocurrencia de estos dos sucesos sólo por casualidad. Dado que en torno a dos terceras partes de las malformaciones congénitas no tienen causa conocida, no es de extrañar que muchas familias afectadas (y sus abogados) las atribuyeran al uso de Bendectin.

Bendectin fue retirado del mercado en 1983. Desde entonces, el porcentaje de bebés nacidos con malformaciones congénitas ha permanecido invariable y el número de mujeres ingresadas en el hospital por síntomas de mareos matutinos se ha duplicado.

Es muy difícil demostrar epidemiológicamente que una exposición es «inocua». La potencia estadística de estos estudios no permite afirmar con una certeza absoluta que no hay ningún efecto. Lo único que puede demostrarse es que no hay datos definitivos de que un fármaco concreto (en este caso, Bendectin) causa un resultado adverso. No es conviene descartar cualquier tipo de riesgo o afirmar de manera absoluta que la seguridad es completa. Por otro lado, cuando los datos son relativamente concluyentes, como en el caso de Bendectin, es clínicamente adecuado utilizar un tono tranquilizador al hablar de la exposición durante el embarazo.

Un ejemplo es el síndrome alcohólico fetal (SAF), una de las causas prevenibles más frecuentes de malformación humana (comentario clínico 15-5). La institución de programas de inmunización de la rubéola y la administración de ácido fólico antes del embarazo son ejemplos de prevención eficaz (comentario clínico 15-6).

El asesoramiento previo al embarazo es un modelo de prevención primaria. Las mujeres que sufren diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico (un trastorno autoinmune que cursa con producción de autoanticuerpos y afecta a múltiples órganos) pueden reducir el riesgo de tener un hijo con una anomalía estructural con un tratamiento adecuado antes del embarazo, una estrategia de prevención primaria. Ejemplos de niveles de prevención secundaria y terciaria son el cribado neonatal de pérdida auditiva y una atención médica de gran calidad a lactantes y niños con malformaciones congénitas, respectivamente. La institución de directrices adecuadas para el control de la salud y una orientación anticipada pueden disminuir algunas de las complicaciones de estos trastornos. También es importante la educación pública acerca de las limitaciones de los conocimientos científicos y los problemas emocionales de las familias con un niño afectado por una anomalía congénita. Este tipo de información puede reducir la angustia, mejorar el proceso de afrontamiento de la familia y disminuir la estigmatización que rodea a las malformaciones congénitas y los trastornos genéticos.

BIOÉTICA Y GENÉTICA MÉDICA

Gracias a los nuevos descubrimientos y avances de la tecnología médica, existen nuevas opciones para los pacientes, la familia y la sociedad. A medida que la genética médica se definía como especialidad médica en las últimas décadas, surgieron varias cuestiones nuevas. Debido a la significación y la complejidad de las mismas, una parte significativa del presupuesto del Proyecto Genoma Humano se ha dedicado a las implicaciones éticas, legales y sociales de la genética humana. Algunas de estas implicaciones se han abordado anteriormente en este libro (p. ej., las pruebas genéticas, la terapia génica, la investigación con células madre embrionarias). Nuestro objetivo aquí es ofrecer una muestra de las principales cuestiones éticas a las que se enfrentan en estos momentos las comunidades médica y genética.

La combinación de los avances en el diagnóstico prenatal (p. ej., ecografía, amniocentesis), la capacidad de determinar el cariotipo humano y la opción de interrumpir el embarazo creó el marco para el crecimiento del diagnóstico prenatal como servicio clínico en la década de 1970. Para ese entonces, la mayoría de los centros médicos de atención terciaria de las naciones desarrolladas ofrecían la amniocentesis para varias indicaciones, sobre todo edad materna avanzada (v. cap. 13). En los primeros debates sobre la ética del diagnóstico prenatal, el principal motivo de controversia era el derecho de la mujer (o la pareja) a interrumpir el embarazo. En la década

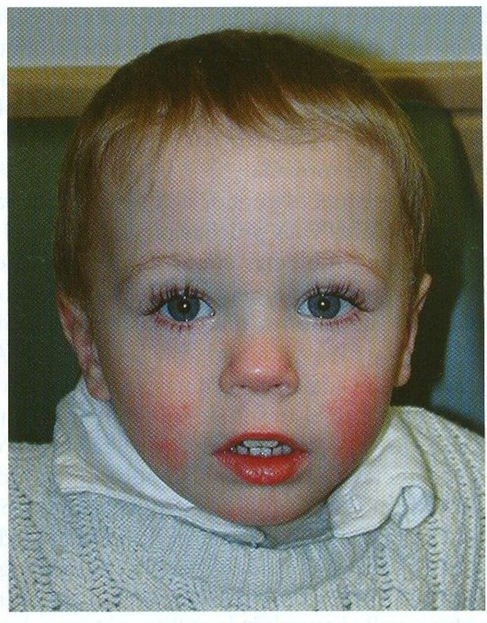


COMENTARIO CLÍNICO 15-5
Síndrome alcohólico fetal

De entre los teratógenos humanos, una de las exposiciones más habituales y potencialmente prevenibles es el consumo excesivo de alcohol. Las mujeres que son alcohólicas crónicas presentan un riesgo significativo de tener un hijo con el síndrome alcohólico fetal (SAF). Este trastorno consiste en deficiencia del crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia (cabeza pequeña), una amplia variedad de discapacidades del desarrollo y un conjunto de alteraciones faciales. Los rasgos faciales más distintivos y uniformes son hendiduras palpebrales cortas, raíz nasal baja, nariz apuntada, pliegues de los surcos nasolabiales simples o planos y labio superior fino. Aunque la mayoría de estos signos no son específicos del SAF, su aparición conjunta en el contexto de abuso materno de alcohol permite al clínico realizar el diagnóstico.

Además de estas manifestaciones, los bebés y niños con SAF están en riesgo de padecer varias anomalías estructurales, incluyendo anomalías congénitas cardíacas, defectos del tubo neural y malformaciones renales. La mayoría de los niños con SAF presentan un retraso del desarrollo de grado leve, que oscila entre retraso mental leve y discapacidades del aprendizaje.

Todavía hay muchas preguntas sin respuesta sobre el consumo de alcohol en el embarazo. Entre ellas se incluye la predisposición genética al SAF, el riesgo de las borracheras, el papel de la bebida moderada y social, y el nivel seguro de alcohol en el embarazo. Aunque no hay datos concluyentes de que el consumo de alcohol de leve a moderado en las primeras etapas del embarazo sea dañino, lo más prudente es evitar el alcohol durante el embarazo.



Niño de 2 años de edad con síndrome alcohólico fetal. Obsérvense la raíz nasal baja, las hendiduras palpebrales cortas, el surco nasolabial liso y el labio superior fino.



COMENTARIO CLÍNICO 15-6
El folato y la prevención de los defectos del tubo neural

La prevención primaria de las malformaciones congénitas constituye un importante objetivo de la genética clínica. Dado que en la actualidad se desconoce la causa última de la mayoría de las malformaciones congénitas, las oportunidades para la prevención primaria son relativamente escasas. Una aproximación reciente a la prevención de las malformaciones congénitas es el uso periconcepcional de folato y multivitaminas para prevenir la aparición y recurrencia de los defectos del tubo neural (DTN o NTD, del inglés *neural tube defects*).

Los DTN consisten en malformaciones del tubo neural en desarrollo y se expresan en forma de anencefalia, encefalocele y espina bífida (v. cap. 12). Su impacto es grave: la anencefalia es invariablemente mortal y las complicaciones médicas de la espina bífida (parálisis de las extremidades inferiores, hidrocefalia, obstrucción urinaria) son significativas. Debido a la posible influencia de los elementos nutricionales en la embriogénesis, en las décadas de 1970 y 1980 se llevaron a cabo una serie de estudios epidemiológicos. Con una excepción, demostraron que el uso de vitaminas y folato en el período de la periconcepción reducía el riesgo de recurrencia de espina bífida y anencefalia en las familias que habían tenido un hijo con uno de estos trastornos. En 1991, el Medical Research Council del Reino Unido publicó un estudio a doble ciego* en el cual se administraron 4 mg de folato con o sin vitaminas a mujeres que habían tenido un hijo con un DTN. El grupo que recibió folato sólo experimentó una reducción del 70% en la recurrencia de estas malformaciones en sus hijos. En 1992, un grupo húngaro demostró la utilidad de las vitaminas y el ácido fólico en la prevención de la aparición inicial de los DTN. En este estudio, dos grupos de mujeres, uno de los cuales recibió vitaminas y ácido fólico y el otro no, se sometió a seguimiento durante todo el embarazo. El tratamiento con vitaminas y ácido fólico redujo de manera significativa la aparición de DTN. Numerosos estudios adicionales han confirmado estos resultados.

Aunque todavía no está claro si el supuesto efecto protector se debe al ácido fólico o a la combinación de ácido fólico y otras vitaminas, estos datos indican que el uso periconcepcional de vitaminas representa una estrategia preventiva eficaz. Se ignora el mecanismo de este evidente efecto. No obstante, los resultados alentadores de estudios han llevado a los Centers for Disease Control and Prevention a publicar dos recomendaciones acerca del uso de folato. La primera es que todas las mujeres que han tenido un hijo con un DTN deben tomar 4 mg/día de ácido fólico si planifican quedarse embarazadas. La segunda es que todas las mujeres en edad fértil deben tomar 0,4 mg/día de ácido fólico (la cantidad disponible en un comprimido multivitamínico típico) durante la totalidad de sus años fértiles. La última recomendación es prudente a la luz del hecho de que en torno a la mitad de los embarazos en Estados Unidos no son planificados. Estas recomendaciones han llevado a enriquecer con ácido fólico los productos de trigo y otros cereales en Estados Unidos y otros países. En la última década, estudios de diversos países de todo el mundo demostraron un descenso de la aparición de DTN después del inicio de un programa de enriquecimiento de los alimentos.

Un estudio **a doble ciego es aquel en el cual, durante la fase de tratamiento del estudio, ni los sujetos ni el investigador saben qué sujetos están recibiendo un ingrediente activo y quiénes están recibiendo placebo.*

de 1990, esta cuestión adoptó una dimensión nueva con la inquietud de que la sociedad pudiera minusvalorar a las personas con discapacidades cuando el diagnóstico prenatal permitiera la interrupción selectiva de los embarazos de fetos con una discapacidad. La cuestión de la retirada del soporte a los recién nacidos con anomalías congénitas graves (p. ej., trisomía 13, algunos defectos del tubo neural) despierta inquietudes similares. Los principios clave que sirven de orientación en la toma estas decisiones son considerar el interés del niño y ofrecer asesoramiento genético para que los padres puedan tomar una decisión informada.

Otros tipos de pruebas genéticas, como la prueba de detección de portadores y las pruebas presintomáticas (v. cap. 13) han planteado problemas éticos. Las pruebas genéticas difieren de otros tipos de pruebas médicas en que los genes (incluyendo las mutaciones que predisponen a sufrir una enfermedad) pueden ser comunes en las familias. Así, una prueba genética llevada a cabo en una persona podría revelar información sobre el riesgo de un familiar que quizá no desee conocerlo (p. ej., las pruebas realizadas a un adulto joven para detectar una enfermedad autosómica dominante podrían indicar que uno de sus progenitores debe haber transmitido la mutación causante de la enfermedad). Además, muchas personas consideran que su herencia genética es una parte intrínseca de sí mismas (y de sus familias). A menudo el riesgo genético se considera erróneamente «inalterable». Todos estos factores pueden llevar a una estigmatización injusta de individuos, familias e incluso poblaciones enteras. Para contrarrestarlo, los profesionales sanitarios deben ser sensibles a las necesidades e inquietudes de los individuos y sus familias. Deben evitar la realización de juicios de valor que pudieran provocar una estigmatización o reforzarla. Deben disipar las nociones de determinismo genético, dejando claro a las familias que los genes son sólo una de las partes de la causa de una enfermedad. Los factores no genéticos, que pueden alterarse con frecuencia, también desempeñan un papel importante. Al igual que en toda la información médica, es necesario respetar la privacidad y la confidencialidad.

Las pruebas genéticas evocan también el fantasma de la discriminación de las compañías aseguradoras o de los empleadores. Durante mucho tiempo, las compañías aseguradoras han recogido información sobre los antecedentes familiares como medio de evaluar el riesgo. En algunos casos (p. ej., un individuo en riesgo de heredar una mutación de *BRCA1*), una prueba genética puede ofrecer una medida mucho más exacta del riesgo de enfermedad. Comprensiblemente, a las personas en riesgo les inquieta la posibilidad de perder los beneficios de su seguro o el empleo por causa del resultado de una prueba genética. Un resultado paradójico es que algunos deciden no someterse a la prueba, aun cuando eso permitiera una intervención que potencialmente les salvaría la vida. Las compañías aseguradoras y los empleadores argumentan que negar la cobertura (o aumentar las pólizas) a los individuos en riesgo sirve al interés general porque minimiza los costes. Otros responden que, a diferencia de opciones personales como el consumo de cigarrillos o el ejercicio, uno no escoge sus genes, por lo que es injusto discriminar basándose en pruebas genéticas.

Debido a la preocupación en Estados Unidos por la discriminación laboral y por los seguros médicos, la comunidad genética y los legisladores trabajaron conjuntamente a principios de la década de 2000 para promulgar leyes que garantizaran la confidencialidad de los resultados de las pruebas genéticas. La Ley de no discriminación por información genética (Genetic Information Nondiscrimination, GINA) fue formulada para evitar el uso discriminatorio de los resultados de pruebas genéticas por parte de empleadores o compañías aseguradoras. La GINA se convirtió en una ley federal en 2008 y entró en vigor en 2009.

Las pruebas genéticas preimplantacionales (v. cap. 13) también han sido objeto de debates éticos. Por ejemplo, este tipo de pruebas pueden emplearse para determinar el sexo de un embrión. En realidad, una de sus aplicaciones iniciales fue evitar la implantación de embriones de sexo masculino con un riesgo elevado de ser portadores de una mutación recesiva ligada al cromosoma X. Muchos científicos y éticos creen que el diagnóstico preimplantacional para elegir el sexo exclusivamente es inadecuado y en estos momentos esta práctica está prohibida en el Reino Unido. El diagnóstico preimplantacional podría usarse también para seleccionar embriones que son portadores de mutaciones causantes de enfermedad. Por ejemplo, podría seleccionarse un embrión homocigótico para mutaciones causantes de sordera autosómica recesiva para obtener un fenotipo equivalente al de sus progenitores sordos (se publicó un caso en el que unos progenitores sordos concibieron un niño sordo de manera deliberada mediante inseminación artificial). Estas aplicaciones podrían hacer que los intereses de los progenitores y los intereses del niño entraran en conflicto. Otra aplicación controvertida del diagnóstico preimplantacional fue la selección de un embrión con un antígeno leucocitario humano (HLA) determinado para que posteriormente pudiera donar células madre de la médula ósea a un hermano mayor con anemia de Fanconi. Se dice que estas personas podrían tener la sensación de que su vida estaba minusvalorada porque habían sido seleccionados en parte según su adecuación como donante de médula ósea.

Las pruebas genéticas en niños han despertado varios interrogantes. Cuando estas pruebas pueden llevar a medidas diagnósticas o intervenciones útiles, pueden estar justificadas. Un ejemplo sería la prueba genética de un niño en riesgo de heredar una mutación en el gen de la poliposis cólica adenomatosa (*APC*). Como se comentó en el capítulo 11, empezar a realizar colonoscopias a los portadores del gen para los 12 años de edad puede salvarles la vida. En cambio, en estos momentos el diagnóstico infantil de la enfermedad de Huntington no ofrece beneficios preventivos ni terapéuticos y aumenta el potencial de angustia y estigmatización. Hay consenso en que no deben realizarse pruebas genéticas infantiles a menos que ofrezcan una vía para una intervención clínicamente beneficiosa.

Existe una gran controversia en torno a las cuestiones de la clonación y la investigación con células madre embrionarias (v. cap. 13). Es importante repetir la distinción entre clonación *reproductiva* y clonación *terapéutica*. Debido a la elevada tasa de fracaso de la clonación reproductiva en otros mamíferos, y dado que no están claros los beneficios de la clonación reproductiva, la comunidad científica es casi unánime en su

oposición a la creación de seres humanos mediante clonación reproductiva. El uso de la clonación para crear células madre embrionarias con propósitos terapéuticos (p. ej., células de los islotes pancreáticos para los pacientes con diabetes con neuronas para los afectados por enfermedad de Alzheimer) es más controvertido y, al igual que la interrupción del embarazo, implica interrogantes de gran calado sobre la definición de la vida humana y los límites de la intervención médica. Como se dijo en el capítulo 13, estos interrogantes requieren aportaciones informadas y serias de la comunidad científica y de los grupos de defensa del paciente, éticos, filósofos, especialistas legales y el clero, entre otros.

La ciencia de la genética no es ajena a la controversia e incluso al abuso. El movimiento de la **eugenesia** (griego, «buen nacimiento»), popular en Estados Unidos y en algunos países europeos en la primera parte del siglo XX, defendía tanto una «eugenesia positiva» (reproducción preferente de las personas consideradas genéticamente más idóneas) como una «eugenesia negativa» (evitar la reproducción de quienes se creían eran genéticamente menos idóneos). La eugenesia, conjuntamente con el pensamiento político de la época, llevó a una serie de abusos que culminaron con las atrocidades de la Alemania nazi. Estos sucesos son un recordatorio aleccionador del potencial de uso indebido de la información genética. Los genetistas deben garantizar que su ciencia se utiliza para lograr un beneficio máximo sin dejar de cumplir la antigua máxima *primum non nocere* («en primer lugar, no hacer daño»).

Preguntas de estudio

1. Allen, un varón de 40 años de edad, acude a su consulta porque está preocupado por sus antecedentes familiares de enfermedad cardíaca. Su padre sufrió un infarto de miocardio (IM) mortal a los 45 años de edad y su abuelo paterno murió por un IM a los 47 años. El padre de Allen tenía dos hermanos y dos hermanas. Uno de los hermanos sufrió un IM a los 44 años de edad y una de las hermanas tuvo otro a los 49 años. La madre de Allen tenía un hermano y una hermana que siguen vivos en la actualidad. Los padres de la madre de Allen llegaron a más de 80 años y murieron por «causas naturales». Dibuje una genealogía resumiendo la información que ha obtenido de la familia de Allen y realice una recomendación sobre nuevas pruebas o tratamiento.
2. Los dos hermanos de Mary y el hermano de su madre tenían distrofia muscular de Duchenne (DMD) y están muertos. Basándose en esta información únicamente, ¿qué probabilidades hay de que Mary sea una portadora heterocigótica de este trastorno? ¿Qué probabilidades hay de que tenga hijos afectados?

   Supongamos que Mary se realiza un análisis de la creatincinasa (CK) sérica y le dicen que el valor está por encima del percentil 95 de los individuos normales homocigóticos. Aproximadamente dos terceras partes de los portadores de DMD presentan valores de la CK superiores al percentil 95. Teniendo en cuenta esta información, utilice el teorema de Bayes para calcular la probabilidad de que Mary sea portadora y la probabilidad de que tenga hijos afectados.
3. El padre de Bob tenía enfermedad de Huntington y ahora está muerto. Bob tiene 51 años de edad y no presenta síntomas de enfermedad de Huntington. Las curvas de la edad de inicio revelan que aproximadamente el 85% de los individuos con el padre afectado muestran síntomas para esta edad (el porcentaje es ligeramente inferior, de en torno al 80%, si la madre está afectada). Basándose en esta información, utilice el teorema de Bayes para calcular la probabilidad de que Bob haya heredado la mutación de la enfermedad de Huntington de su padre.

Bibliografía recomendada

Aase J. Dysmorphologic diagnosis for the pediatric practitioner. Pediatr Clin North Am. 1992;39:135–56.

Baker DL, Schuette JL, Uhlmann WR. A Guide to Genetic Counseling. Nueva York: John Wiley, 1998.

Baty B, Biesecker B. Evidence-based genetic counseling. (Número especial sobre asesoramiento genético). Am J Med Genet C. 2007;142C:220.

Biesecker BB. Goals of genetic counseling. Clin Genet 2001;60: 323–30.

Biesecker BB, Peters KF. Process studies in genetic counseling: peering into the black box (Número especial sobre asesoramiento genético). Am J Med Genet. 2001;106:191–8.

Boulet SL, Yang Q, Mai CL, et al. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008;82:527–32.

Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics. 2004;113:957–68.

Brent RL. The Bendectin saga: an American tragedy. Teratology. 1983;27:283–6.

Carey JC, Viskochil DH. Status of the human malformation map: 2007. Am J Med Genet A. 2007;143A:2868–85.

Cassidy SB, Allanson JE. Management of Genetic Syndromes, 3.ª ed. Hoboken, NJ: John Wiley, 2009.

Clarke A. Ethical and social issues in clinical genetics. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. 4.ª ed. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics vol. 1. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2002. p. 897-928.

Clayton EW. Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. N Engl J Med. 2003;349:562–9.

Cohen MM. The Child with Multiple Birth Defects. Nueva York: Oxford; 1997.

Dent K, Carey JC. Breaking difficult news in the newborn setting: Down Syndrome as a paradigm. Am J Med Genet C. 2006;142C:173–9.

Donnai D. Genetic services. Clin Genet. 2002;61:1–6.

Friedman JM, Polifka JE. Teratogenic Effects of Drugs: A Resource for Clinicians (TERIS). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2000.

Hennekam RCM, Allanson J, Krantz I. Gorlin's Syndromes of the Head and Neck, 5.ª ed. Nueva York: Oxford University Press; 2009.

Harper PS. Practical Genetic Counseling, 5.ª ed. Oxford: Butterworth Heineman; 1999.

Hodge SE. A simple, unified approach to Bayesian risk calculations. J Genet Couns 1998;7:235–61.

Hunter AG. Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. CMAJ. 2002;167:367–72.

Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 2006.

Koren G. Medication Safety in Pregnancy and Breast Feeding. Nueva York: McGraw-Hill; 2007.

Mahowald MB, Verp MS, Anderson RR. Genetic counseling: clinical and ethical challenges. Annu Rev Genet.1998;32:547–59.

Martinez LP, Robertson J, Leen-Mitchell M. Environmental causes of birth defects. En: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, eds. Rudolph's Pediatrics. 22.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2009. p. 774-9.

Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. N Engl J Med. 1989;320:19–23.

Nowlan W. Human genetics: a rational view of insurance and genetic discrimination. Science. 2002;297:195–6.

Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. CMAJ. 2002;167:265–73.

Resta R. Defining and redefining the scope and goals of genetic counseling. Am J Med Genet Part C. 2007;142C:269–75.

Rothenberg KH, Terry SF. Human genetics: before it's too late—addressing fear of genetic information. Science. 2002;297:196–7.

Schneider KA. Counseling About Cancer: Strategies for Genetic Counselors, 2.ª ed. Nueva York: John Wiley, 2001.

Walker AP. Genetic counseling. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. 4.ª ed. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics vol 1. Nueva York: Churchill Livingstone; 2002. p. 842-74.

Weil J. Psychosocial Genetic Counseling. Nueva York: Oxford University Press; 2000.

Weiss JO, Mackta JS. Starting and Sustaining Genetic Support Groups. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996.

Recursos en Internet

Gene Clinics (revisiones de las pruebas de detección de enfermedades genéticas y los laboratorios que las llevan a cabo) *http://www.geneclinics.org/*

Genetic Alliance (descripciones de trastornos genéticos, información sobre seguros de salud y enlaces a grupos de asesoramiento legos) *http://www.geneticalliance.org/*

Genetic and Rare Conditions Site (enlaces a grupos de asesoramiento legos sobre un gran número de trastornos genéticos) *http://www.kumc.edu/gec/support/*

Organization of Teratology Information Specialists (revisiones de diversas exposiciones en el embarazo) *http://www.otispregnancy.org*

Genetic Interest Group (alianza de entidades, compuesta de más de 120 organizaciones benéficas que apoyan a niños, familias e individuos afectados por trastornos genéticos) *http://www.gig.org.uk/*

National Institutes of Health Office of Rare Diseases (información sobre más de 6.000 enfermedades raras) *http://rarediseases.info.nih.gov/*

POSSUM (diagnóstico computarizado de trastornos genéticos y otros síndromes; es necesaria una suscripción de pago) *http://www.possum.net.au/*

GLOSARIO

NOTA: Cuando se emplea la negrita para destacar una palabra o frase dentro de una definición, significa que la palabra o frase destacada se define en otro lugar de este glosario.

acetilación Adición de un grupo acetilo a una molécula (como en la acetilación de las histonas).

ácido desoxirribonucleico Véase DNA.

ácido ribonucleico (RNA) Molécula monocatenaria formada por un azúcar (ribosa), un grupo fosfato y una serie de bases (adenina, citosina, guanina y uracilo). Hay tres tipos básicos de RNA: **RNA mensajero (mRNA)**, **RNA ribosómico (rRNA)** y **RNA de transferencia (tRNA)**.

acrocéntrico Cromosoma cuyo centrómero está próximo al extremo de un brazo.

activador Factor de transcripción específico que se une a **coactivadores** y **potenciadores** (*enhancers*) para ayudar a regular la actividad transcripcional de ciertos genes.

activador Secuencia de DNA situada en el sentido 5′ en un gen con el que se une la RNA polimerasa con el fin de iniciar la transcripción del DNA en mRNA.

adenina Una de las cuatro bases de DNA (abrev.: A).

adenovirus Virus de RNA bicatenario que a veces se emplea en terapia génica.

afinidad Potencia de unión de un anticuerpo con un antígeno (una baja afinidad indica una mala unión, una afinidad elevada indica una unión precisa).

alelo Abreviatura convencional de «alelomorfo». Se refiere a las diferentes formas, o secuencias de DNA, que puede tener un gen en una población.

aminoácidos Los principales bloques de construcción de los polipéptidos. Cada uno de los 20 aminoácidos está codificado por uno o varios codones de mRNA.

amniocentesis temprana Amniocentesis llevada a cabo aproximadamente 12-14 semanas después de la fecha de la última regla.

amniocentesis Técnica de diagnóstico prenatal en la cual se obtiene una pequeña cantidad de líquido amniótico por vía transabdominal unas 16 semanas después de la fecha de la última regla. Permite analizar las células fetales para detectar algunas enfermedades genéticas.

amniocito Célula fetal presente en el líquido amniótico.

anafase Una de las fases de la división celular, en la cual las cromátides hermanas se separan y se desplazan hacia los lados opuestos de la célula.

análogo de base Sustancia que puede imitar el comportamiento químico de una de las cuatro bases de DNA. Los análogos de base son un tipo de **mutágeno**.

aneuploide Trastorno en el cual el número de cromosomas no es un múltiplo de 23, como en la trisomía y la monosomía. Compárese con **euploide**. (n.: aneuploidía).

anomalías cromosómicas Uno de los principales grupos de enfermedades genéticas, consistentes en alteraciones observables al microscopio del número o la estructura de los cromosomas.

anticipación Característica de las genealogías en las cuales una enfermedad aparece en edades más tempranas o con una mayor gravedad en las generaciones más recientes.

anticodón Secuencia de DNA de tres nucleótidos en una molécula de tRNA que experimenta emparejamiento de bases complementarias con un codón de mRNA.

anticuerpo Molécula producida por células plasmáticas, los anticuerpos se unen a los antígenos invasores.

antígeno leucocitario humano (HLA) Antigua denominación del **complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)**.

antígeno Molécula que provoca la formación de anticuerpos (de «*anti*body *gen*erator», generador de anticuerpos).

apoptosis Muerte celular programada.

asa de cromatina Unidad de torsión de DNA consistente en un grupo de solenoides. Cada asa tiene aproximadamente 100 kb.

ascendencia El origen de los ancestros de un individuo; normalmente se usa en referencia al origen geográfico de los ancestros de una persona.

asesoramiento genético Transmisión de información sobre enfermedades genéticas (riesgos, evolución espontánea y tratamiento) a los pacientes y sus familias.

asociación Aparición concomitante de dos rasgos o sucesos con mayor frecuencia que la que se esperaría por causalidad.

autoinmunidad Condición en la cual el sistema inmunitario de una persona ataca las propias células.

autorradiografía Imagen producida exponiendo una sustancia radiomarcada, como puede ser una sonda, a una película

radiográfica (usada, p. ej., para detectar RFLP y realizar hibridación *in situ*).

autosomas Los 22 pares de cromosomas excluyendo los cromosomas sexuales (X e Y).

bacteriófago Virus que infecta bacterias. En la tecnología del DNA recombinante, los bacteriófagos se emplean como vectores para transportar secuencias de DNA insertadas.

bandas (1) Áreas visiblemente oscurecidas de las autorradiografías que representan la ubicación de los alelos en un gel. (2) Áreas oscuras y claras alternas visibles en los cromosomas después del uso de determinados tipos de tinción.

bandeo C Tipo de tinción cromosómica que pone de relieve la heterocromatina constitutiva que se encuentra en los centrómeros y sus proximidades.

bandeo cromosómico Proceso de aplicar tinciones específicas a los cromosomas con el fin de obtener patrones de **bandas** característicos (ejemplo: bandeo G).

bandeo de alta resolución Bandeo cromosómico que utiliza cromosomas en profase o prometafase, que están más extendidos que los cromosomas en metafase y, por tanto, dan lugar a más bandas y a una mayor resolución.

bandeo inverso (bandeo R) Técnica de bandeo cromosómico en la cual los cromosomas se calientan en un amortiguador fosfato; produce bandas oscuras y claras que forman patrones inversos a los producidos por el bandeo G.

bandeo por quinacrina (bandeo Q) Técnica de tinción cromosómica en la cual se añade un colorante fluorocromo (compuesto de quinacrina) a los cromosomas, que a continuación se observan al microscopio de fluorescencia.

base Una de las cuatro sustancias nitrogenadas (adenina, citosina, guanina o timina) que componen parte de la molécula de DNA. Las combinaciones de las bases especifican secuencias de aminoácidos.

benigno Describe una neoplasia (tumor) que no invade el tejido circundante ni se metastatiza en otras partes del cuerpo. Compárese con **maligno**.

bivalente Par de cromosomas homólogos intercalados que se observa en la profase I de la meiosis. Sinónimo de tétrada.

burbuja de replicación Estructura de replicación que se da en múltiples ubicaciones de un cromosoma, permitiendo que la replicación avance con más rapidez.

cadena ligera Componente estructural principal de la molécula de anticuerpos, consistente en una cadena κ o λ. La cadena ligera tiene un peso molecular inferior al del otro componente principal, la cadena pesada.

cadena pesada Componente estructural principal de una molécula de anticuerpo, con un peso molecular más elevado que el otro componente principal, la cadena ligera. Hay cinco tipos principales de cadenas pesadas en el ser humano: γ, μ, α, δ y ε.

cambio de clase Proceso en el cual las cadenas pesadas de linfocitos B cambian de una clase, o **isotipo**, a otra (p. ej., IgM a IgG).

candidato posicional Método de mapeo génico en el cual se emplea el análisis de ligamiento para definir la situación aproximada de un gen. A continuación se evalúan los **genes candidatos** de la región para conocer su posible papel en la etiología del rasgo o la enfermedad analizada.

caperuza 5' Nucleótido de guanina modificado químicamente que se añade al extremo 5' de una molécula creciente de mRNA.

captura de exones Método para aislar exones en un fragmento de DNA genómico utilizando un sistema celular *in vitro* para segmentar los intrones artificialmente.

carcinogénesis Proceso de desarrollo del cáncer.

carcinógeno Sustancia que puede producir cáncer (adj.: cancerígeno).

cariotipo espectral Imagen cromosómica (cariotipo) en la cual se utilizan combinaciones de sondas fluorescentes con cámaras especiales y software de procesamiento de la imagen de tal manera que cada cromosoma tiene un color especial.

cariotipo Imagen de los cromosomas ordenados según su longitud.

caso inicial Véase **probando**.

catalizador Sustancia que aumenta la velocidad de una reacción química. Las enzimas son un ejemplo de catalizador.

cDNA DNA complementario, formado mediante la transcripción inversa del mRNA purificado de un grupo de células. Este tipo de DNA corresponde únicamente a secuencia codificante (**exones**).

cebador Secuencia de oligonucleótidos situada a ambos lados del DNA que se amplificará mediante la **reacción en cadena de la polimerasa**.

célula madre embrionaria Células, presentes en los embriones, que tienen el potencial de convertirse en cualquier tipo celular (**pluripotencia**).

célula plasmática Linfocito B maduro capaz de secretar anticuerpos.

célula presentadora de antígenos Célula que ingiere cuerpos extraños, los digiere y luego muestra los antígenos extraños en su superficie celular para que los reconozcan los linfocitos T.

célula somática Célula que no pertenece a la línea germinal que origina los gametos. En los humanos, la mayoría de las células somáticas son diploides.

células de empaquetamiento o auxiliares Células en las que se colocan virus con replicación deficiente para que los mecanismos replicadores de la célula de empaquetamiento puedan producir copias víricas.

células de memoria Clase de células B de unión de alta afinidad que permanecen en el cuerpo después del final de una respuesta inmunitaria; ofrecen una respuesta relativamente rápida de alta afinidad en caso de un segundo encuentro con el mismo antígeno.

células hijas Células que se originan en la división de una célula progenitora.

centimorgan (cM) Unidad de medida de la frecuencia de recombinación entre dos loci, también denominado **unidad cartográfica**. Un cM corresponde a una frecuencia de recombinación del 1%.

centríolo Estructura celular que ayuda a separar los cromosomas durante la meiosis y la mitosis.

centro de inactivación del cromosoma X Punto del cromosoma X a partir del cual se transmite la señal de inactivación del cromosoma X (incluye el gen *XIST*).

centrómero Región cromosómica que separa los dos brazos; los centrómeros son los sitios de unión de las fibras fusiformes durante la división celular.

ciclinas Proteínas que interactúan con **cinasas dependientes de la ciclina** específicas para regular el ciclo celular en fases concretas.

ciclo celular Secuencia alternante de mitosis e interfase.

cigoto Óvulo fertilizado diploide.

cinasas dependientes de la ciclina Enzimas que forman complejos con **ciclinas** específicas para fosforilar proteínas reguladoras (como pRb) en etapas específicas del ciclo celular.

citocina Factor de crecimiento que hace que las células proliferen (ejemplo: interleucinas).

citocinesis División citoplásmica que tiene lugar durante la mitosis y la meiosis.

citogenética Estudio de los cromosomas y sus anomalías. Combina la citología, el estudio de las células, y la genética.

citometría de flujo Técnica que permite clasificar individualmente los cromosomas.

citosina Una de las cuatro bases de DNA (abrev.: C).

clastógeno Sustancia que puede inducir **rotura cromosómica** (ejemplo: radiación).

clon (1) Serie de fragmentos idénticos de DNA creados mediante técnicas de DNA recombinante. (2) Células idénticas que descienden de un único antepasado común.

clonación funcional Método de aislamiento génico en el cual un gen con un producto proteínico de función conocida se evalúa como **gen candidato** responsable de un rasgo o enfermedad.

clonación posicional Aislamiento y clonación de un gen patológico después de determinar su ubicación física aproximada; el producto génico se determina después. Anteriormente denominada «genética inversa».

coactivador Tipo de **factor de transcripción específico** que se une a **activadores** y al complejo del **factor de transcripción general** para regular la transcripción de genes específicos.

código genético Combinaciones de codones de mRNA que especifican aminoácidos individuales.

codominante Alelos que se expresan ambos cuando se dan juntos en el estado heterocigótico (ejemplo: alelos *A* y *B* del sistema de grupos sanguíneos ABO).

codón finalizador Tripletes de bases de mRNA que especifican el punto en el que cesa la traducción del mRNA.

codón Grupo de tres bases de mRNA, cada una de la cuales especifica un aminoácido traducida.

coeficiente de correlación intraclase Medida estadística que varía entre –1 y 1 y especifica el grado de similitud de dos cantidades en una muestra o población.

coeficiente de parentesco Estadística que mide la proporción de los genes comunes de dos individuos que descienden de un antepasado común.

coeficiente de selección Medida numérica del grado de selección natural contra un genotipo concreto, que normalmente se mide en tanto que el número de descendientes de los individuos que presentan el genotipo, en comparación con otros genotipos del locus. Un coeficiente de cero indica que no hay selección contra un genotipo y un coeficiente de uno indica que el genotipo es mortal.

cofactores Sustancias que interactúan con enzimas para producir reacciones químicas, como diversos procesos metabólicos (ejemplos: oligoelementos alimentarios, vitaminas).

cola poli(A) Adición de varios nucleótidos de adenina al extremo 3′ de un transcripto de mRNA primario.

colcemida o colchicina Veneno que interfiere con la formación del uso mitótico y que detiene las células en la metafase, lo que permite discernirlas fácilmente al microscopio.

compensación de la dosis Situación en la cual, como consecuencia de la inactivación de un cromosoma X, la cantidad de producto génico codificado por el cromosoma X es aproximadamente igual en las mujeres que en los hombres.

complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I Glucoproteína membranaria presente en las superficies de casi todas las células que presenta el antígeno para que sea reconocido por los linfocitos T citotóxicos. Compárese con el MHC de clase II.

complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II Glucoproteína membranaria, presente en las superficies de las **células presentadoras de antígenos**, que presenta el antígeno para que sea reconocido por los linfocitos T auxiliares.

concepto multiimpacto *(multi-hit)* de la carcinogénesis Principio según el cual la mayoría de los tumores tienen su origen en una serie de errores, o «impactos», que se producen en una célula.

Concordante Se refiere a dos individuos que tienen el mismo rasgo (p. ej., los gemelos homocigóticos pueden ser concordantes para una enfermedad como la diabetes). Compárese con **discordante**. (n.: concordancia).

congénito Presente en el nacimiento.

consanguinidad Emparejamiento de individuos emparentados (adj.: consanguíneo).

conservación Preservación de secuencias de DNA muy similares en diferentes organismos; normalmente, las secuencias conservadas se encuentran en genes funcionales.

conservado Véase conservación.

constitucional o constitutivo Perteneciente al DNA de las células normales del cuerpo, normalmente empleado en contraste con el DNA tumoral.

cordocentesis Véase muestra percutánea de sangre del cordón umbilical (PUBS).

corpúsculo de Barr Cromosoma X inactivo, visible en forma de una masa de cromatina densamente coloreada en las células somáticas de las mujeres normales. También denominado cromatina sexual.

corpúsculo polar Célula producida durante la ovogénesis que tiene núcleo pero muy poco citoplasma.

correlación genotipo-fenotipo Relación entre los diferentes genotipos posibles (esto es, alelos diferentes) en un locus y en el fenotipo del individuo. Debido a la **heterogeneidad alélica**, los diferentes alelos de un locus pueden producir una expresión más o menos grave de un fenotipo patológico (p. ej., mutaciones de sentido erróneo o finalizadoras).

cósmido Híbrido de fago y plásmido capaz de aceptar insertos de DNA más grandes (de hasta 40-50 kb) que los fagos o los plásmidos.

cribado cuádruple Es posible realizar una prueba de detección del síndrome de Down, y de otros trastornos del feto, en el suero materno durante el embarazo. El cribado cuádruple analiza los valores séricos maternos de estriol no conjugado, gonadotropina coriónica humana, inhibina A y α-fetoproteína sérica materna.

cribado genético Realización de pruebas a gran escala en poblaciones definidas para identificar a los individuos que presentan un mayor riesgo de tener un gen causante de enfermedad.

cribado neonatal ampliado Véase cribado neonatal.

cribado neonatal Realización de pruebas de detección de una enfermedad, como la PKU, que es detectable poco después del nacimiento, en la población de recién nacidos. El cribado neonatal ampliado es el uso de técnicas como la **espectrometría de masas en tándem** que permite detectar un mayor número de trastornos en la población neonatal.

cribado poblacional Realización de pruebas a gran escala para detectar una enfermedad.

cromátides hermanas Las dos hebras idénticas de un cromosoma duplicado, unidas por un único centrómero.

cromatina sexual Véase corpúsculo de Barr.

cromatina Combinación de proteínas (p. ej., **histonas**) y ácidos nucleicos que componen los cromosomas.

cromosoma anular Cromosoma estructural formado anormalmente cuando se pierden los dos extremos de un cromosoma y los nuevos extremos se fusionan.

cromosoma artificial bacteriano (BAC) Plásmido recombinante insertado en bacterias que sirven como vector de clonación capaz de aceptar insertos de DNA de entre 20 y 200 kb.

cromosoma artificial de levadura (YAC) Cromosoma de levadura sintetizado capaz de transportar un gran inserto de DNA (de hasta 1.000 kb).

cromosoma artificial del bacteriófago P1 (PAC) Vector de clonación que consiste en el bacteriófago P1 y se inserta en un plásmido; acepta insertos de DNA de hasta 100 kb.

cromosoma artificial humano Cromosoma sintético consistente en un centrómero y en telómeros artificiales y un inserto de DNA humano que puede tener entre 5 y 10 Mb.

cromosoma derivativo Cromosoma que se ha alterado como consecuencia de una translocación [ejemplo: derivativo 9, o der(9)].

cromosoma Filadelfia Translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 en células somáticas; produce leucemia mieloide crónica.

cromosoma Estructura en forma de hebra (literalmente, «cuerpo coloreado») consistente de **cromatina**. Los genes están dispuestos a lo largo de cromosomas.

cromosomas sexuales Los cromosomas X e Y en los humanos. Compárese con **autosomas**.

cruce Emparejamiento entre organismos en estudios genéticos.

cuadro de Punnett Tabla que especifica los genotipos que pueden surgir de los gametos aportados por una pareja de individuos.

cuasidominante Patrón de herencia que parece autosómico dominante pero que en realidad es autosómico recesivo. Normalmente se debe a un emparejamiento entre un homocigoto afectado y un heterocigoto.

chips de DNA Véase **micromatrices**.

deformación Alteración de la forma o la posición de una parte corporal formada normalmente debido a fuerzas mecánicas (ejemplo: secuencia de oligohidramnios).

deleción Pérdida de material cromosómico. Puede ser terminal o intersticial. Compárese con **duplicación**.

deleción intersticial Deleción que elimina parte del interior del cromosoma.

deleción terminal Deleción que elimina parte del cromosoma, incluyendo un telómero.

deriva genética Proceso evolutivo en el cual se modifican las frecuencias génicas como consecuencia de fluctuaciones aleatorias en la transmisión de genes de una generación a la siguiente. La deriva es mayor en poblaciones más pequeñas.

descondensador de cromatina Elemento regulador capaz de descondensar o «abrir» regiones de cromatina.

desequilibrio de ligamiento Asociación no aleatoria de alelos de loci ligados en las poblaciones. Compárese con **equilibrio de ligamiento**.

destino celular Ubicación y función de las células, programadas durante el desarrollo embrionario.

diagnóstico del corpúsculo polar Técnica de diagnóstico prenatal en la cual el DNA de un corpúsculo polar se somete a una amplificación mediante PCR y se analiza con métodos moleculares.

diagnóstico directo Forma de diagnóstico de enfermedades basada en el DNA en la cual se examina la mutación directamente. Compárese con **diagnóstico indirecto**.

diagnóstico genético preimplantacional (DGP) Tipo de prueba genética en el cual se comprueba la presencia de anomalías

cromosómicas (normalmente mediante FISH) o mutaciones monogénicas (mediante amplificación del DNA con PCR) en una o dos células obtenidas de un embrión en sus etapas iniciales (creado mediante **fertilización *in vitro***).

diagnóstico indirecto Forma de diagnóstico indirecto en la cual la mutación causante de enfermedad no se observa directamente; normalmente hace referencia al diagnóstico mediante marcadores ligados. Compárese con **diagnóstico directo**.

diagnóstico prenatal Identificación de una enfermedad en un feto o embrión.

diagnóstico presintomático Identificación de una enfermedad antes de que el fenotipo sea clínicamente observable.

Dicigótico Tipo de gemelización en el cual cada gemelo proviene de la fertilización de un óvulo diferente. Es sinónimo de gemelo bivitelino. Compárese con **monocigótico**.

digestión por enzimas de restricción Proceso durante el cual el DNA se expone a una enzima de restricción, que lo segmenta en **fragmentos de restricción**.

diploide Que tiene dos copias del mismo cromosoma. En los humanos, el número diploide es 46. Compárese con **haploide, poliploide**.

Discordante Se refiere a dos individuos que no tienen el mismo rasgo. Compárese con **concordante** (n.: discordancia).

dismorfología Estudio del desarrollo físico anormal.

disomía uniparental Condición en la cual las dos copias de un cromosoma derivan de un único progenitor y del otro no deriva ninguna copia. Puede ser una **heterodisomía** o una **isodisomía**.

dispermia Fertilización de un único óvulo por dos espermatozoides.

displasia Defecto en el cual las células están organizadas de manera anormal en el tejido (ejemplo: displasia ósea).

disrupción dirigida Inactivación de un gen específico, que no se expresa.

disrupción Anomalía morfológica que tiene su origen en la alteración de un proceso de desarrollo por lo demás normal (p. ej., reducción de las extremidades por mala vascularización).

división ecuacional Segundo ciclo principal de la meiosis: la meiosis II. Compárese con **reducción división**.

DNA (ácido desoxirribonucleico) Molécula de doble hélice que consiste en una estructura de azúcar-fosfato y cuatro bases nitrogenadas (A, C, G y T). Las bases de DNA codifican **RNA mensajero (mRNA)**, que a su vez codifica secuencias de aminoácidos.

DNA de copia única Secuencias de DNA que aparecen una única vez en el genoma. Compárese con **DNA repetitivo**.

DNA polimerasa Enzima que interviene en la replicación y la reparación del DNA.

DNA recombinante Molécula de DNA cuyos componentes derivan de más de una molécula progenitora (p. ej., un inserto de DNA humano situado en un vector plásmido).

DNA repetitivo disperso Clase de secuencias de DNA repetidas en la cual hay repeticiones simples repetidas por todo el genoma. Compárese con **repetición en tándem**.

DNA repetitivo Secuencias de DNA que están presentes en múltiples copias en el genoma. Pueden estar dispersas o repetidas en **tándem**.

DNA satélite Parte del DNA que difiere lo bastante en las bases que la componen para formar una banda distinta en una centrifugación en gradiente de cloruro de cesio; normalmente contiene secuencias de DNA altamente repetitivas.

DNA α-satélite Tipo de secuencia de DNA repetida presente cerca de los centrómeros.

doble hélice La forma de «escalera retorcida» de la molécula de DNA bicatenario.

dominante negativo Tipo de mutación en la cual el producto proteínico alterado de un heterocigoto forma un complejo con el producto proteínico normal producido por el gen normal homólogo y lo desactiva.

Dominante Alelo que se expresa del mismo modo en una copia simple (heterocigotos) que en una copia doble (homocigotos). Compárese con **recesivo**.

duplicación Presencia de una copia adicional de material cromosómico. Compárese con **deleción**.

ecografía Técnica para la visualización fetal en la cual se transmiten ondas sonoras a través del feto y sus patrones de reflexión se muestran en un monitor.

efecto fundador Gran alteración de las frecuencias génicas que se produce cuando una pequeña población «fundadora», que contiene una variación genética limitada, deriva de una población mayor. El efecto fundador puede considerarse un caso especial de **deriva genética**.

electroforesis de proteínas Técnica en la cual se identifican las variaciones de los aminoácidos en función de las diferencias de la carga que causan una movilidad diferente de los polipéptidos a través de un medio cargado eléctricamente.

electroforesis en gel de campo pulsante Tipo de electroforesis adecuada para fragmentos de DNA relativamente grandes; el fragmento se desplaza por un gel alternando pulsos eléctricos en campos situados en un ángulo de 90° entre sí.

electroforesis en gradiente desnaturalizante (DGGE) Método de detección de mutaciones en el cual fragmentos de DNA se someten a electroforesis en un gel que contiene un factor desnaturalizante variable, como la temperatura.

electroforesis Técnica en la cual se colocan moléculas cargadas en un medio y se exponen a un campo eléctrico, lo que les hace migrar a través del medio a diferentes velocidades en función de la carga, la longitud u otros atributos.

elementos móviles Secuencias de DNA que son capaces de insertarse (o insertar copias de sí mismas) en otras ubicaciones del genoma.

emparejamiento aleatorio Véase **panmixia**.

emparejamiento de bases complementarias Proceso fundamental en el cual la adenosina se empareja únicamente con la timina y la guanina se empareja únicamente con la citosina. A veces denominado también emparejamiento de Watson-Crick.

emparejamiento erróneo Presencia en una cadena de DNA bicatenario de una base que no es complementaria a la base correspondiente de la otra cadena.

emparejamiento no informativo Emparejamiento en el cual no puede determinarse la **fase de ligamiento**.

endocitosis Proceso en el cual las moléculas son transportadas al interior de las células.

endonucleasa de restricción Enzima bacteriana que segmenta el DNA en una secuencia de DNA específica (sitio de restricción).

enfermedad por inmunodeficiencia primaria Trastorno del sistema inmunitario que está causado directamente por defectos (normalmente genéticos) de los componentes o células del sistema inmunitario.

enfermedad por inmunodeficiencia secundaria Trastorno del sistema inmunitario que se debe a un agente o defecto originado fuera del sistema inmunitario (p. ej., infección, radiación, fármacos).

enfermedad por inmunodeficiencia Clase de enfermedad caracterizada por insuficiencias de la respuesta inmunitaria (ejemplo: inmunodeficiencia combinada grave).

enrollamiento del DNA Formación de estructuras enrolladas en el DNA; a veces permite la interacción de varios elementos reguladores.

entrecruzamiento desigual Entrecruzamiento entre secuencias de DNA alineadas incorrectamente; produce **deleciones** o **duplicaciones** de material genético.

entrecruzamiento Intercambio de material genético entre cromosomas homólogos durante la meiosis (también se produce en contadas ocasiones durante la mitosis); produce recombinación.

equilibrio de ligamiento Ausencia de asociación preferencial de los alelos de loci ligados. Compárese con **desequilibrio de ligamiento**.

equilibrio mutación-selección Estado en el cual la velocidad de eliminación de un alelo en una población (debido a la selección natural) es igual a la velocidad de introducción del alelo en la población (debido a **mutación**). El equilibrio mutación-selección puede predecir la **frecuencia génica** de un alelo en una población.

eritroblasto Glóbulo rojo nucleado; precursor de un **eritrocito**.

eritrocito Glóbulo rojo.

escáner genómico Método de mapeo génico en el cual se estudian marcadores de la totalidad del genoma humano en busca de ligamiento con un fenotipo patológico.

especificación del eje Definición, durante el desarrollo embrionario, de los principales ejes del embrión: ventral/dorsal y anterior/posterior.

especificidad Porcentaje de los individuos no afectados identificados correctamente por una prueba (**verdaderos negativos**). Compárese con **sensibilidad**.

espectrometría de masas en tándem Forma de espectrometría de masas en la cual se emplean dos espectrómetros: el primero separa las moléculas en función de la masa y el segundo evalúa la masa y la carga de las moléculas una vez fragmentadas.

espectrometría de masas Análisis del cociente de la masa por la carga de las moléculas; puede emplearse para secuenciar el DNA y detectar mutaciones.

espermátide Una de las cuatro células haploides formadas a partir de un espermatocito primario durante la espermatogénesis. Las espermátides maduras son espermatozoides.

espermatocito primario Célula descendiente diploide de un espermatogonio, que experimenta meiosis I para producir espermatocitos secundarios.

espermatocito secundario Célula que contiene 23 cromosomas bicatenarios, producidos a partir de un espermatocito primario después de la meiosis I en el varón.

espermatogénesis Proceso de formación de gametos varones.

espermatogonia Células progenitoras de la línea germinal diploides de las que derivan los espermatozoides.

esporádico Se refiere a la aparición de una enfermedad en una familia sin patrón de transmisión genética aparente (con frecuencia es el resultado de una mutación nueva).

estimación de máxima verosimilitud Procedimiento estadístico en el cual se estiman las verosimilitudes de varios valores paramétricos y luego se comparan para determinar cuál es la mayor. Se emplea, por ejemplo, en la evaluación de las puntuaciones LOD para determinar qué frecuencia de recombinación es la más probable.

estudios de asociación genómica (GWAS) Diseño de estudio en el cual se comparan frecuencias alélicas de un gran número de loci (normalmente, **polimorfismos de nucleótido simple**, SNP) en casos con una enfermedad y controles no afectados. Los SNP que revelan grandes diferencias de frecuencia entre los casos y los controles probablemente están situados en los genes responsables de la enfermedad o cerca de los mismos.

etiqueta de secuencia expresada o secuencia expresada única (EST, *expressed sequence tag*) Varios cientos de pares de bases de secuencia conocida de cDNA, flanqueados por cebadores de PCR. Dado que derivan de genotecas de cDNA, estas secuencias representan partes de genes expresados.

eucariotas Organismos cuyas células tienen núcleos verdaderos.

eucromatina Cromatina de coloración clara durante la interfase que tiende a ser activa en la transcripción. Compárese con **heterocromatina**.

eugenesia Uso de la crianza controlada para aumentar la prevalencia de rasgos genéticos «deseables» (eugenesia positiva) y reducir la prevalencia de los «rasgos indeseables» (eugenesia negativa).

euploide Se refiere a las células cuyo número de cromosomas es un múltiplo de 23 (en los humanos). (n.: euploidía).

exones Partes de los genes que codifican aminoácidos y se conservan después de la segmentación del transcripto de mRNA primario. Compárese con **intrón**.

expresión ectópica Expresión de un producto génico en una ubicación o un tipo de tejido anormales.

expresión variable Rasgo en el cual el mismo genotipo puede producir fenotipos de gravedad o expresión variable (ejemplo: neurofibromatosis de tipo 1).

extensión de cebadores Parte del proceso de la **reacción en cadena de la polimerasa**, en la cual la DNA polimerasa extiende la secuencia de DNA desde un cebador de oligonucleótidos.

factor de crecimiento Sustancia capaz de estimular la proliferación celular.

factor de transcripción específico Clase de factores de transcripción que sólo activa genes concretos en momentos específicos.

factor de transcripción general Clase de factores de transcripción necesarios para la transcripción de todos los genes estructurales.

factor de transcripción Proteína que se une al DNA para modificar y regular la transcripción.

fagocito Célula que ingiere partículas extrañas.

falso negativo Resultado de una prueba que determina erróneamente que un individuo afectado no está afectado por la enfermedad en cuestión. Compárese con **falso positivo**.

falso positivo Resultado de una prueba que determina erróneamente que un individuo no afectado está afectado por la enfermedad en cuestión. Compárese con **falso negativo**.

fallo meiótico Meiosis anormal en la cual se produce un gameto diploide en lugar del gameto haploide normal.

familia *Alu* Grupo principal de secuencias de DNA repetidas dispersas.

familia génica Grupo de genes que tienen una secuencia de DNA similar y han evolucionado a partir de un gen ancestral común; pueden estar situados en la misma región cromosómica o no.

farmacogenética Estudio de la variación genética en la respuesta a los fármacos.

farmacogenómica Estudio de la variación genética en la respuesta a los fármacos, utilizando los datos de numerosos genes de todo el genoma (compárese con **farmacogenética**).

fase de ligamiento Ordenamiento de los alelos de loci ligados en los cromosomas.

fenocopia Fenotipo que parece el producido por un gen específico pero que está causado por un factor distinto, normalmente no genético.

fenotipo Características observadas de un individuo, producidas por la interacción de los genes y el ambiente.

fertilización *in vitro* Procedimiento en el cual la fertilización de un óvulo por un espermatozoide tiene lugar en el laboratorio. A continuación, el embrión se implanta en el útero de la madre.

α-fetoproteína Proteína similar a la albúmina producida por el feto. El valor de α-fetoproteína es elevado en los embarazos con defectos del tubo neural y puede ser bajo en los embarazos con síndrome de Down.

α-fetoproteína sérica materna (MSAFP) Fetoproteína α presente en el suero de las mujeres embarazadas; se emplea en el cribado prenatal para detectar trastornos fetales como defectos del tubo neural y síndrome de Down.

fetoscopia Técnica de visualización fetal en la cual se inserta un endoscopio a través de la pared abdominal. Se utiliza a veces en el diagnóstico prenatal.

***fiber* FISH** Véase **hibridación fluorescente *in situ* en fibras de DNA**.

fibra fusiforme Una de las hebras microtubulares que forman el huso de una célula.

fibrilina Componente del tejido conectivo; las mutaciones del gen de la fibrilina pueden causar síndrome de Marfan.

flujo génico Intercambio de genes entre diferentes poblaciones.

formación de patrón Ordenamiento espacial de las células diferenciadas para formar tejidos y órganos durante el desarrollo embrionario.

fosforilación Adición de un grupo fosfato a una molécula.

fragmento de restricción Fragmento de DNA que ha sido segmentado por una endonucleasa de restricción.

frecuencia de recombinación Porcentaje de meiosis en las cuales se observan recombinaciones entre dos loci. Se emplea para calcular las distancias genéticas entre loci. Véase también **centimorgan**.

frecuencia del genotipo Fracción de los individuos de una población que tienen un genotipo específico.

frecuencia génica En una población, fracción de cromosomas que contienen un gen específico.

gameto Célula germinal haploide (espermatozoide y óvulo).

gametogénesis Proceso de formación de los gametos.

ganancia de función Clase de mutaciones que resulta en un producto proteínico que aumenta en cantidad o tiene una función nueva. Compárese con **pérdida de función**.

gastrulación Fase embrionaria en la cual las células de la blástula se ordenan para formar la estructura de tres capas consistente en endodermo, mesodermo y ectodermo.

gen candidato Gen que, en función de sus propiedades conocidas o su producto proteico, se cree es el gen causante de una enfermedad genética específica.

gen de fusión Gen que se origina de la combinación de dos genes o de partes de dos genes.

gen modificador Gen que altera la expresión de un gen de otro locus.

gen principal Locus único responsable de un rasgo (a veces contrastado con un componente poligénico).

gen Unidad fundamental de la herencia.

genealogía Diagrama que describe las relaciones de parentesco de una familia, el sexo, el estado de enfermedad y otros atributos.

genes de mantenimiento Genes cuyos productos proteínicos son necesarios para el mantenimiento o metabolismo celular. Debido a su papel fundamental en la vida de la célula, los genes de mantenimiento son activos transcripcionalmente en todas las células.

genes estructurales Genes que codifican productos proteínicos.

genética molecular Estudio de la estructura y el funcionamiento de los genes en el nivel molecular.

genética poblacional Rama de la genética que trata de la variación genética y la evolución genética de las poblaciones.

genoma La totalidad del DNA de un organismo.

genoteca de cDNA Conjunto de segmentos de DNA complementario (cDNA) clonado en vehículos como fagos o plásmidos. Compárese con **genoteca genómica**.

genoteca específica de un cromosoma Grupo de fragmentos de DNA de un único cromosoma.

genoteca genómica Conjunto de fragmentos de DNA de la totalidad del genoma de un organismo. Incluye cDNA así como DNA no codificante. Compárese con **genoteca de cDNA**.

genotipo Constitución alélica de un individuo en un locus.

Giemsa Tipo de tinción que produce bandas G en los cromosomas.

globina Componente principal de la molécula de hemoglobina. La globina también está presente en la molécula de la mioglobina de los vertebrados.

grupo sanguíneo Moléculas presentes en las superficies de los eritrocitos, algunas de las cuales (ABO y Rh) determinan la compatibilidad de las transfusiones sanguíneas.

guanina Una de las cuatro bases de DNA (abrev.: G).

guanosina difosfato (GDP) Forma parcialmente desfosforilada del **guanosina trifosfato**.

guanosina trifosfato (GTP) Molécula necesaria para la síntesis de los enlaces peptídicos durante la traducción.

haploide Se refiere a las células que tienen una copia de cada cromosoma, el estado típico de los gametos. En los humanos, el número haploide es 23.

Haploinsuficiencia Describe la situación en la cual el 50% del valor normal de la expresión génica (esto es, en un heterocigoto) no es suficiente para el funcionamiento normal.

haplotipo Constitución alélica de múltiples loci en un único cromosoma. Derivado de «genotipo haploide».

hebra codificante En una molécula de DNA bicatenario, es la hebra a partir de la cual no se transcribe el mRNA. Debido al emparejamiento de bases complementarias, la hebra codificante tiene una secuencia idéntica al mRNA transcrito (con la excepción de que el mRNA contiene uracilo en lugar de timina). Véase **hebra no codificante**.

hebra no codificante En una molécula de DNA bicatenario, es la hebra a partir de la cual se transcribe el mRNA. Véase **hebra codificante**.

hemicigótico Se refiere a un gen que está presente en una única copia (*hemi* = «mitad»). En la mayoría de los casos se refiere a genes del único cromosoma X de los varones, aunque puede aludir a otros genes en estado haploide, como los genes homólogos a una región suprimida de un cromosoma.

hemo Componente que contiene hierro de la molécula de hemoglobina; se une al oxígeno.

heredabilidad Fracción de la varianza poblacional de un rasgo que puede atribuirse a factores genéticos.

heterocigoto compuesto Individuo que es heterocigótico para dos mutaciones causantes de enfermedad diferentes en un locus. Compárese con **homocigoto**. Los heterocigotos compuestos para mutaciones de enfermedades recesivas suelen estar afectados por el trastorno.

heterocigoto manifiesto Individuo heterocigótico para un rasgo recesivo que sin embargo muestra ese rasgo. En la mayoría de los casos se emplea para describir a las mujeres que son heterocigóticas para un rasgo ligado al cromosoma X y muestran ese rasgo.

heterocigoto Individuo que tiene dos alelos diferentes en un locus. Compárese con **homocigoto**.

heterocromatina constitutiva Heterocromatina que consiste en DNA **satélite**; está situada cerca de los centrómeros y en los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos.

heterocromatina Cromatina de coloración oscura que normalmente permanece inactiva en la transcripción y consiste sobre todo en DNA repetitivo. Compárese con **eucromatina**.

heterodisomía Presencia en una célula de dos cromosomas derivados de un único progenitor y ninguno del otro progenitor (disomía). En la heterodisomía, los dos cromosomas son los cromosomas homólogos no idénticos. Compárese con **isodisomía**.

heterogeneidad alélica Describe las condiciones en las cuales diferentes alelos de un locus pueden producir una expresión variable de una enfermedad. En función de la definición fenotípica, la heterogeneidad alélica puede causar dos enfermedades distintas, como en la distrofia muscular de Duchenne y de Becker.

heterogeneidad de locus Describe las enfermedades en las cuales mutaciones de diferentes loci pueden producir el mismo fenotipo patológico (ejemplos: osteogénesis imperfecta; retinitis pigmentosa).

heteromorfismo Variación en la apariencia microscópica de un cromosoma.

heteroplasmia Existencia de secuencias de DNA divergentes en un locus dentro de una única célula. Se observa con frecuencia en los genes mitocondriales.

heterotetrámero Molécula consistente de cuatro (*tetra*) subunidades, de las cuales al menos una difiere de las otras. Compárese con **homotetrámero**.

hibridación de células somáticas Técnica de mapeo génico físico en la cual se fusionan células somáticas de dos especies diferentes y se permite que experimenten división celular. Los cromosomas de una especie se pierden selectivamente, lo

que da lugar a clones con sólo uno o varios cromosomas de una de las especies.

hibridación fluorescente *in situ* (FISH) Técnica citogenética molecular en la cual se hibridan sondas marcadas con cromosomas y luego se visualizan al microscopio de fluorescencia.

hibridación fluorescente *in situ* en fibras de DNA (*fiber* FISH) Versión de la técnica de la FISH en la cual se hibridan sondas fluorescentes con cromosomas en interfase que han sido manipulados para extender las fibras de cromatina, lo que permite visualizarlas a alta resolución y mapearlas.

hibridación genómica comparada (CGH) Técnica en la cual una mezcla de DNA de un tejido de prueba (p. ej., un tumor) y un control normal se marcan de manera diferente, se mezclan y se hibridan con cromosomas normales en metafase o con una micromatriz o *microarray* (*array* GCH). Las diferencias del color revelan las pérdidas o duplicaciones cromosómicas en el DNA de prueba.

hibridación *in situ* Técnica de mapeo génico molecular en la cual se hibridan sondas marcadas con cromosomas en metafase tintados y luego se exponen a una radiografía para ver su posición.

hipermutación somática Aumento extremo de la tasa de mutación de las células somáticas; se observa en los linfocitos B cuando alcanzan una afinidad de unión elevada para un antígeno extraño.

hipótesis de Lyon Propuesta (ahora verificada) de que en cada célula somática del embrión normal de sexo femenino un cromosoma X se inactiva al azar (lionización).

histona Centro proteínico en torno al cual se enrolla el DNA en un cromosoma.

holándrico Se refiere a la herencia ligada al cromosoma Y; transmisión de padre a hijo exclusivamente.

homeodominio Parte que se une al DNA de las proteínas de los factores de transcripción que intervienen en el desarrollo embrionario.

homocigoto Individuo en el cual los dos alelos de un locus son iguales. Compárese con **heterocigoto**.

homólogo (1) Se refiere a las secuencias de DNA o aminoácidos que son muy similares entre sí. (2) Describe los cromosomas que se emparejan durante la meiosis, uno derivado del padre del individuo y el otro de la madre.

homólogos Cromosomas que son **homólogos**.

homotetrámero Molécula consistente en cuatro (*tetra*) subunidades idénticas. Compárese con **heterotetrámero**.

impronta genómica (*genomic imprinting*) Describe el proceso en el cual el material genético se expresa de manera diferente cuando se hereda de la madre a cuando se hereda del padre.

inactivación del cromosoma X Proceso en el cual los genes de un cromosoma X de cada célula del embrión de sexo femenino se inactivan transcripcionalmente.

incesto Emparejamiento de individuos emparentados, normalmente familiares de primer grado.

independencia Principio, invocado con frecuencia en el análisis estadístico, que indica que la aparición de un suceso no afecta a la probabilidad de la aparición de otro (adj.: independiente).

inducción Influencia o determinación del desarrollo de un grupo de células por parte de un segundo grupo de células.

inestabilidad genómica Condición anormal en la cual se produce un aumento sustancial de las mutaciones en todo el genoma. Puede darse, por ejemplo, cuando un sistema de reparación del DNA está inactivo.

influido por el sexo Rasgo cuya expresión está modificada por el sexo del individuo.

ingeniería genética Alteración de los genes; normalmente implica técnicas de DNA **recombinante**.

inhibidor tumoral Gen cuyo producto ayuda a controlar el crecimiento y la proliferación celular; las mutaciones de los inhibidores tumorales pueden provocar cáncer (ejemplo: gen del retinoblastoma, *RB1*).

inhibidores de las cinasas dependientes de la ciclina Proteínas que inactivan las **cinasas dependientes de la ciclina**. Muchos de ellos son inhibidores tumorales (ejemplos: p16, p21).

inmunogenética Estudio de la base genética del sistema inmunitario.

inmunoglobulina Receptor presente en las superficies de las células B. Cuando es secretada en la circulación por células B maduras convertidas en células plasmáticas, las inmunoglobulinas se denominan **anticuerpos**.

inserto Secuencia de DNA que se introduce en un vector, como puede ser un plásmido o un cósmido, utilizando técnicas de DNA recombinante.

interacción gen-ambiente Efecto fenotípico muto de un gen y un factor ambiental que es mayor al efecto simple de cualquiera de los factores solo (ejemplo: el efecto de la deficiencia de α_1-antitripsina y el consumo de cigarrillos en el enfisema pulmonar).

intercambio de cromátides hermanas Entrecruzamiento entre **cromátides hermanas**; puede darse en las cromátides hermanas de una tétrada durante la **meiosis** o entre las cromátides hermanas de un cromosoma somático duplicado.

interfase Parte del ciclo celular que alterna con la **meiosis** o la **mitosis** (división celular). El DNA se replica y repara durante esta fase.

intrón Secuencia de DNA situada entre dos **exones**. Se transcribe en mRNA primario, pero se segmenta en la formación del transcrito de mRNA maduro.

inversión paracéntrica Inversión que no incluye el centrómero.

inversión pericéntrica Inversión que incluye el centrómero.

inversión Reordenamiento estructural de un cromosoma en el cual se producen dos roturas, seguidas de la reinserción del segmento cromosómico, pero en orden inverso. Puede ser

paracéntrica o pericéntrica. Véase también **inversión paracéntrica** e **inversión pericéntrica**.

islas CG Secuencias CG no metiladas que se encuentran cerca de los extremos 5′ de muchos genes.

isocromosoma Reordenamiento cromosómico estructural causado por la división de un cromosoma a lo largo de un eje perpendicular al eje habitual de división; da lugar a cromosomas con dos brazos cortos o dos brazos largos.

isodisomía Presencia en una célula de dos cromosomas idénticos derivados de un único progenitor y ninguno del otro progenitor. Compárese con **heterodisomía**.

isotipo Clases de moléculas de inmunoglobulina (p. ej., IgA, IgE, IgG), determinadas por el tipo de cadena pesada presente en la molécula.

kilobase (kb) Mil pares de bases de DNA.

knockout Modelo animal en el que se ha inactivado un gen específico.

lentivirus Tipo de **retrovirus** que puede introducirse en las células que no se dividen.

ligado al cromosoma X Se refiere a los genes situados en el cromosoma X.

ligado al sexo Rasgo causado por genes de los cromosomas sexuales (X o Y).

ligamiento Describe dos loci que están situados tan cerca en el mismo cromosoma que su frecuencia de recombinación es inferior al 50%.

limitado por el sexo Rasgo que sólo se expresa en un sexo.

LINE (elementos dispersos largos) Clase de DNA repetido disperso en la cual cada repetición es relativamente larga, de hasta 7 kb. Compárese con SINE.

línea germinal Células responsables de la producción de gametos.

línea primitiva Estructura formada durante la **gastrulación** de los mamíferos, consistente en un engrosamiento de tejido epiblástico en torno al eje anterior/posterior.

linfocito B (también, célula B) Componente del sistema inmunitario adquirido que produce anticuerpos.

linfocito citolítico natural Tipo de linfocito que interviene en la primera fase de defensa frente a los microbios extraños y los tumores y que no está restringido por el MHC.

linfocito T auxiliar Tipo de linfocito T cuyos receptores se unen a un complejo de molécula del MHC de clase II y péptido extraño en las superficies de las células presentadoras de antígenos. Forma parte del sistema inmunitario celular.

linfocito T citotóxico Tipo de linfocito T que destruye una célula cuando ésta presenta un complejo de molécula de MHC de clase I y péptido extraño. Forma parte del sistema inmunitario celular.

linfocito T o célula T Componente del sistema inmunitario adquirido cuyos receptores se unen a un complejo de molécula del MHC y antígeno extraño. Hay dos clases principales de linfocitos T, los **linfocitos T auxiliares** y los **linfocitos T citotóxicos**.

liposoma Cuerpo lipídico que a veces se emplea como vector para la terapia génica en células somáticas.

locus Ubicación cromosómica de un gen específico (pl.: loci).

***LOD score* (puntuación LOD)** Logaritmo común del cociente de la verosimilitud del ligamiento en una fracción de recombinación específica por la verosimilitud de que no haya ningún ligamiento.

macrófago Tipo de **fagocito** que ingiere microbios extraños y los despliega en su superficie para que sean reconocidos por los receptores de células T.

maduración de afinidad Fase del desarrollo de las células B en la cual la célula experimenta **hipermutación somática** de tal manera que se forman algunas células capaces de lograr una unión de alta afinidad con los péptidos de un patógeno.

malformación Defecto morfológico primario resultante de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal (ejemplo: polidactilia).

maligno Describe un tumor capaz de invadir el tejido circundante y metastatizar en otros lugares del cuerpo. Compárese con **benigno**.

mapa de cóntigos Mapa físico de una región de cromosomas construido aislando segmentos de DNA (contiguos) superpuestos.

mapeo de híbridos de radiación Técnica que emplea radiación ionizante para descomponer los cromosomas humanos en pequeños fragmentos que luego se hibridan con cromosomas de roedores. La distancia física entre los loci se calcula evaluando la frecuencia en que dos loci aparecen juntos en el mismo cromosoma humano.

mapeo de la dosis Técnica para mapear genes en la cual el producto génico excesivo o deficiente se correlaciona con una duplicación o una deleción cromosómica.

mapeo físico Determinación de las distancias físicas entre los genes mediante técnicas citogenéticas y moleculares. Compárese con **mapeo genético**, en el cual se calculan las frecuencias de recombinación.

mapeo génico Ordenamiento de los genes en los cromosomas en función de su frecuencia de recombinación. Compárese con mapeo físico.

mapeo multipunto Tipo de mapeo genético en el cual se calculan simultáneamente las frecuencias de recombinación de tres loci o más.

marcadores Polimorfismos, como pueden ser RFLP, VNTR, repeticiones microsatélites y grupos sanguíneos, que están ligados a un locus patológico.

medicina personalizada Método de asistencia médica en el cual se diseña un tratamiento específicamente para el paciente individual. En genética, el objetivo es incorporar el perfil genético del paciente en las decisiones diagnósticas y terapéuticas.

megabase (Mb) Un millón de pares de bases.

meiosis Proceso de división celular en el cual se forman gametos haploides a partir de células germinales diploides.

mendeliano Relativo a Gregor Mendel; describe un rasgo atribuible a un único gen.

mesénquima Tejido que forma tejidos conectivos y vasos linfáticos y sanguíneos durante el desarrollo embrionario.

metacéntrico Cromosoma en el cual el centrómero está situado aproximadamente en el centro del brazo cromosómico.

metafase Fase de la mitosis y la meiosis en la cual los cromosomas homólogos se disponen a lo largo del plano ecuatorial, o plano metafásico, de la célula. En la fase mitótica, los cromosomas están condensados al máximo y son visibles con más facilidad.

metástasis Extensión de células malignas de un lugar del cuerpo a otro (v.: metastatizar).

metilación Unión de grupos metilos; en genética, se refiere especialmente a la adición de grupos metilos a las bases de citosina, que da lugar a 5-metilcitosina. La metilación está correlacionada con una menor transcripción génica.

método de las parejas de hermanos afectados *(affected sib-pair)* Método de análisis de ligamiento en el cual se evalúa a una pareja de hermanos afectados por una enfermedad para determinar hasta qué punto tienen los mismos alelos en diversos loci marcadores. Si los alelos coinciden con una frecuencia mucho mayor que el 50% esperado, es indicio de ligamiento de la enfermedad y el marcador.

método del didesoxi Técnica para secuenciar DNA en la cual se incorporan didesoxinucleótidos, que terminan la replicación, en las hebras de DNA.

métodos de locus de rasgo cuantitativo Métodos para encontrar genes (locus de rasgo cuantitativo [LRC]) subyacentes a rasgos multifactoriales complejos.

microdeleción Deleción cromosómica demasiado pequeña para ser visible al microscopio (ejemplos: síndrome de DiGeorge; síndrome de Prader-Willi). Véase también **síndrome de genes contiguos**.

micromatrices Disposición de un gran número de secuencias de DNA, como oligonucleótidos consistentes en secuencias normales y mutadas, en portaobjetos de vidrio o chips de silicona (chips de DNA). Estos oligonucleótidos pueden hibridarse con DNA marcado de sujetos para comprobar la presencia de variantes de secuencias, secuenciar el DNA o analizar los patrones de expresión génica.

microsatélite Tipo de DNA **satélite** que consiste en pequeñas unidades repetidas (normalmente, de 2, 3, 4 o 5 pb) que aparecen en tándem.

minisatélite Tipo de DNA **satélite** que consiste en unidades de repeticiones en tándem de entre 20 y 70 pb de longitud cada una. La variación del número de repeticiones de microsatélites es la base de los polimorfismos VNTR.

mitocondrias Orgánulos citoplásmicos que son importantes en la respiración celular. Las mitocondrias tienen su propio DNA especial.

mitosis Proceso de división celular en el cual se producen dos células descendientes idénticas a partir de una única célula progenitora. Compárese con **meiosis**.

modelo de dos impactos *(two-hit)* Modelo de carcinogénesis en el cual las dos copias de un gen deben estar alteradas para que se forme una neoplasia.

modificación postraduccional Diversos tipos de adiciones y alteraciones de un polipéptido que tienen lugar después de que el transcripto de mRNA maduro se haya traducido en un polipéptido (p. ej., hidroxilación, glucosilación, fragmentación de partes del polipéptido).

molécula coestimuladora Molécula de superficie celular que participa en la unión de receptores de células T a complejos MHC-antígeno.

molécula de adhesión celular Molécula de superficie celular que participa en la interacción de las células T y sus dianas.

monocigótico Describe una pareja de gemelos en la cual los dos miembros proceden de un único cigoto. Es sinónimo de gemelo idéntico. Compárese con **dicigótico**.

monoclonal Se refiere a un grupo de células formado por un único clon (esto es, todas las células derivan de una misma célula ancestral).

monogénico Describe un rasgo de un único gen, o mendeliano.

monosomía Condición aneuploide en la cual un cromosoma específico está presente en una sola copia, con lo que el individuo tiene un total de 45 cromosomas.

morfogénesis Proceso de desarrollo de una célula, un órgano o un organismo.

mosaicismo confinado a la placenta Forma de mosaicismo que se observa en la placenta pero no en el feto.

mosaico de línea germinal Tipo de mosaico en el cual la línea germinal de un individuo contiene un alelo ausente en las células somáticas.

mosaico tisular Mosaico en el cual el mosaicismo está confinado únicamente a tejidos específicos del cuerpo.

mosaico Existencia de dos o más líneas celulares genéticamente distintas en un individuo.

motivos de unión al DNA Porciones de factores de transcripción que les permiten interactuar con secuencias específicas del DNA (ejemplos: motivo hélice-asa-hélice, motivo del dedo de cinc).

muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) o biopsia corial (BC) Técnica de diagnóstico prenatal en la cual se aspira una pequeña muestra de vellosidades coriónicas. Normalmente se realiza a las 10-12 semanas de gestación.

muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical (PUBS) Técnica de diagnóstico prenatal en la cual se obtiene sangre fetal mediante la punción del cordón umbilical. También denominado cordocentesis.

multifactorial Describe los rasgos o enfermedades que son producto de las interacciones de múltiples factores genéticos y ambientales (ejemplo: defectos del tubo neural).

mutación del marco de lectura Alteración del DNA en la cual tiene lugar una duplicación o deleción que no es un múltiplo de tres pares de bases.

mutación del sitio de corte y empalme *(splicing)* Alteraciones de la secuencia de DNA en **sitios donantes** o **receptores** o en los sitios de consenso que hay en sus proximidades. Produce un corte y empalme *(splicing)* de intrones alterado, de manera que se suprimen partes de exones o se incluyen partes de intrones en el transcripto de mRNA maduro.

mutación espontánea Mutación que no está causada por un factor exógeno conocido. Compárese con **mutación inducida**.

mutación finalizadora Tipo de mutación en el cual se produce un codón finalizador de mRNA, lo que da lugar a la finalización prematura de la traducción, o su eliminación, y a la producción de un producto proteínico prolongado. Compárese con **mutación de sentido erróneo**.

mutación inducida Mutación causada por un factor exógeno, como la radiación. Compárese con **mutación espontánea**.

mutación nueva Alteración de la secuencia de DNA que aparece por primera vez en una familia por causa de una mutación en las células germinales de uno de los progenitores.

mutación puntual (1) En genética molecular, la alteración de un único nucleótido en un nucleótido diferente. (2) En genética clásica, una alteración de una secuencia de DNA demasiado pequeña para detectarse al microscopio óptico.

mutación Alteración de la secuencia de DNA.

mutágeno Sustancia que causa una **mutación**.

neoplasia o tumor Grupo de células que se caracterizan por su proliferación no regulada (pueden ser **benignos** o **malignos**).

neurofibromina Producto proteínico del gen de la neurofibromatosis de tipo 1.

neurulación Formación del tubo neural durante el desarrollo embrionario.

no dirigismo Describe el método de asesoramiento genético en el cual se da información a una familia y se deja que sea ésta la que tome las decisiones reproductivas.

no disyunción Fracaso de cromosomas homólogos (en la mitosis o la meiosis I) o cromátides hermanas (en la meiosis II) a la hora de separarse correctamente en células descendientes diferentes. Puede producir **aneuploidía**.

nucleosoma Unidad estructural de la cromatina en la cual de 140 a 150 pb de DNA se enrollan alrededor de una unidad central de ocho moléculas de histona.

nucleótido Unidad básica de DNA o RNA consistente en una desoxirribosa (o ribosa en el caso del RNA), un grupo fosfato y una base nitrogenada.

número variable de repeticiones en tándem (VNTR) Tipo de polimorfismo creado por variaciones del número de repeticiones minisatélites en una región definida.

oligonucleótido específico de alelos Secuencia breve de DNA, normalmente de entre 18 y 20 nucleótidos, que puede hibridar con secuencias de DNA causantes de enfermedad o normales. Se emplea en el **diagnóstico directo** de las mutaciones.

oligonucleótido Secuencia de DNA consistente en un pequeño número de bases de nucleótidos.

oncogén Gen que puede transformar las células a un estado altamente proliferativo y causar cáncer.

Organogenia Formación de los órganos durante el desarrollo embrionario.

origen de la replicación Punto en el cual empieza la replicación en una hebra de DNA; en los eucariotas, cada cromosoma tiene numerosos orígenes de la replicación.

ovocito primario Producto diploide de un ovogonio. Todos los ovocitos primarios se producen en la mujer durante el desarrollo prenatal; experimentan meiosis I para producir ovocitos secundarios cuando se inicia la ovulación.

ovocito secundario Célula que contiene 23 cromosomas bicatenarios, producidos a partir de un ovocito primario después de la meiosis I en la mujer.

ovogénesis Proceso mediante el cual se producen los óvulos.

ovogonio Célula progenitora de la línea germinal diploide de la que derivan los óvulos.

palíndromo Secuencia de DNA cuya secuencia complementaria es la misma si se lee hacia atrás (p. ej., 5'-AATGCGCATT-3').

panmixia Describe una población en la cual los individuos se emparejan al azar en lo referente a un genotipo específico.

par de bases (pb) Unidad de bases de DNA complementarias en una molécula de DNA bicatenario (A-T o C-G).

parálogo Dentro de una especie, miembro de un conjunto de genes homólogos (ejemplo: *HOXA13* y *HOXD13*).

pb Abreviatura de **par de bases**.

penetrancia dependiente de la edad Describe los fenotipos patológicos que tienen una mayor probabilidad de aparecer a medida que aumenta la edad del individuo con el genotipo de riesgo (ejemplos: enfermedad de Huntington, cáncer de mama familiar).

penetrancia Probabilidad de expresar un fenotipo, suponiendo que el individuo haya heredado un genotipo predisponente. Si esta probabilidad es inferior a 1,0, se dice que el genotipo de la enfermedad tiene una penetrancia reducida o incompleta.

pérdida de función Clase de mutación en la cual la alteración produce un producto proteínico no funcional. Compárese con **ganancia de función**.

pérdida de heterocigosidad Describe uno o varios loci en los cuales una deleción u otro proceso ha convertido un locus heterocigótico en homocigótico o hemicigótico.

Perfil de DNA Serie de polimorfismos de DNA (normalmente, VNTR o microsatélites) tipados en un individuo. Dado que estos polimorfismos son muy variables, los genotipos combinados son útiles en la identificación de individuos con propósitos forenses.

pirimidina Las bases (citosina y timina en el DNA; citosina y uracilo en el RNA) que están formadas por anillos simples de carbono y nitrógeno. Compárese con **purina**.

plan corporal Patrón y disposición de los segmentos corporales durante el desarrollo embrionario.

plano ecuatorial Centro del huso de la célula, a lo largo del cual se disponen los cromosomas homólogos durante la metafase.

plantilla Hebra de DNA que sirve de modelo para la replicación de una nueva hebra. También hace referencia a la hebra de DNA a partir de la cual se transcribe el mRNA.

plásmido Molécula circular de DNA bicatenario presente en las bacterias; es capaz de replicarse de manera independiente. Los plásmidos se utilizan con frecuencia como vectores de clonación en las técnicas de DNA recombinante.

pleiotropía Describe los genes que tienen múltiples efectos fenotípicos (ejemplos: síndrome de Marfan, fibrosis quística). (adj.: pleiotrópico)

pluripotencia Capacidad de una célula de desarrollarse en más de un tipo de célula madura diferenciada.

polaridad Dirección (p. ej., definición de anterior y posterior en la **especificación del eje**).

poligénico Describe un rasgo causado por los efectos aditivos combinados de múltiples genes.

polimorfismo de conformación monocatenaria (SSCP) Técnica para detectar variaciones en la secuencia de DNA pasando fragmentos de DNA monocatenarios por un gel no desnaturalizante; los fragmentos con una estructura secundaria (conformación) diferente debido a variación de la secuencia migran a distintas velocidades.

polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción (RFLP) Variaciones de la secuencia de DNA en las poblaciones, detectadas digiriendo el DNA con una endonucleasa de restricción, sometiendo a electroforesis los fragmentos de restricción resultantes, transfiriendo los fragmentos a un medio sólido (transferencia) e hibridando el DNA en la transferencia con una sonda marcada.

polimorfismo por repeticiones cortas en tándem (STRP) Secuencia de DNA que contiene múltiples secuencias cortas repetidas, una tras otra. Estas secuencias son polimórficas porque el número de repeticiones varía de un individuo a otro.

polimorfismo por repeticiones de microsatélites Tipo de variación genética en las poblaciones consistente en diferentes números de unidades de repeticiones de **microsatélites** en un locus. También denominados polimorfismos por repeticiones cortas en tándem (STRP).

polimorfismo Locus en el cual dos alelos o más tienen frecuencias génicas superiores a 0,01 en una población. Cuando no se cumple este criterio, el locus es monomórfico.

polimorfismos de nucleótido simple (SNP) Polimorfismos producidos por la variación de un único nucleótido. Compárese con **microsatélites** y **VNTR**.

polimorfismos de restricción (RSP) Variación de la secuencia de DNA causada por la presencia o ausencia de un sitio de restricción. Este tipo de polimorfismo es la base de la mayoría de los RFLP tradicionales.

Polipéptido Serie de aminoácidos ligados por enlaces peptídicos.

poliploidía Anomalía cromosómica en la cual el número de cromosomas de una célula es un múltiplo de 23 pero mayor que el número diploide (son ejemplos la **triploidía** [69 cromosomas en el ser humano] y la **tetraploidía** [92 cromosomas en el ser humano]).

portador obligado Individuo del que se sabe tiene un gen causante de enfermedad (normalmente según el estudio de la genealogía) pero que puede presentar el fenotipo de la enfermedad o no.

portador Persona que tiene una copia de un gen causante de enfermedad pero no expresa la enfermedad. Normalmente, el término se utiliza en referencia a los heterocigotos de un gen de una enfermedad recesiva.

potenciador Secuencia reguladora de DNA que interactúa con **factores de transcripción específicos** para aumentar la transcripción de genes. Compárese con **silenciador**.

principio de Hardy-Weinberg Especifica una relación de equilibrio entre las frecuencias génicas y las frecuencias del genotipo en las poblaciones.

probabilidad condicional Probabilidad de que tenga lugar un suceso, teniendo en cuenta que ya se ha producido otro suceso. Las probabilidades condicionales se emplean, por ejemplo, en el **teorema de Bayes**.

probabilidad conjunta Probabilidad de que se produzcan dos sucesos.

probabilidad posterior En el análisis bayesiano, la probabilidad final de un suceso después de tener en cuenta las probabilidades previa, condicional y conjunta.

probabilidad previa En el análisis bayesiano, probabilidad de que tenga lugar un suceso, calculada antes de la incorporación de cualquier información adicional, como por ejemplo una prueba bioquímica de detección de portadores.

probabilidad Proporción de las veces que tiene lugar un suceso específico en una serie de ensayos.

probando La primera persona de una genealogía en la que se identifica clínicamente la enfermedad en cuestión. Es sinónimo de **propósito** y **caso inicial**.

profase Primera etapa de la mitosis y la meiosis.

propósito Véase probando.

proteincinasa Enzima que fosforila los residuos de serina, treonina o tirosina en las proteínas.

protooncogén Gen cuyo producto proteínico está implicado en la regulación del crecimiento celular. Cuando sufre una alteración, el protooncogén puede convertirse en un **oncogén** causante de cáncer.

prueba de truncamiento de proteínas Prueba de detección de mutaciones en la cual el producto proteínico codificado se traduce de manera artificial para revelar la presencia de mutaciones causantes de truncamiento (p. ej., mutaciones finalizadoras o del marco de lectura).

prueba genética Análisis del DNA, el RNA o las proteínas para comprobar la presencia de diferencias que pudieran causar una enfermedad genética.

pseudogén Gen con una secuencia muy similar a la de otro gen o genes pero que las mutaciones han vuelto inactivo en la transcripción o la traducción.

pseudomosaicismo Indicio falso de mosaicismo fetal causado por un artefacto del cultivo celular.

punto caliente *(hotspot)* de recombinación Región cromosómica en la cual hay una frecuencia de recombinación elevada.

punto de rotura Ubicación en un cromosoma en la cual se ha producido una translocación.

purina Las dos bases de DNA (y RNA), adenina y guanina, que están formadas por anillos dobles de carbono y nitrógeno. Compárese con **pirimidina**.

quiasma Situación de un **entrecruzamiento** entre dos cromosomas homólogos durante la meiosis.

radiación ionizante Tipo de emisión de energía capaz de separar los electrones de los átomos, produciendo así la formación de iones (ejemplo: rayos X).

radiación no ionizante Tipo de emisión de energía que no separa los electrones de los átomos pero puede alterar sus órbitas (ejemplo: radiación ultravioleta).

rasgo cuantitativo Característica que puede medirse en una escala continua (p. ej., altura, peso).

raza Agrupación de poblaciones humanas que puede basarse en el origen geográfico, la lengua u otros atributos. En la mayoría de los casos, las razas humanas han correspondido aproximadamente al origen continental.

reacción cruzada Unión de un anticuerpo a un antígeno distinto del que estimuló originalmente la formación de anticuerpos. Normalmente se trata de antígenos muy similares al antígeno generador de anticuerpos original.

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) Técnica para amplificar un gran número de copias de una secuencia de DNA específica flanqueada por dos cebadores oligonucleótidos. El DNA se calienta y enfría alternativamente en presencia de DNA polimerasa y nucleótidos libres de manera que el segmento de DNA especificado se desnaturaliza, se hibrida con los cebadores y se extiende mediante la DNA polimerasa.

receptor del factor de crecimiento Estructura de las superficies celulares a la que pueden unirse los factores de crecimiento.

receptor Estructura de superficie celular que se une a partículas extracelulares.

recesivo Alelo que se expresa fenotípicamente sólo en estado homocigótico o hemicigótico. Cuando aparecen juntos en un heterocigoto, el alelo recesivo queda ocultado por un alelo dominante. Compárese con **dominante**.

recombinación somática Intercambio de material genético entre cromosomas homólogos durante la mitosis en las células somáticas; es mucho más infrecuente que la recombinación somática.

recombinación Aparición en los descendientes de nuevas combinaciones de alelos resultantes de entrecruzamientos que se producen durante la meiosis de los progenitores.

recombinasa Enzima que ayuda a que se produzca una recombinación somática (especialmente importante en los linfocitos B y T).

reducción división Primera etapa de la meiosis (meiosis I), en la cual el número de cromosomas pasa de diploide a haploide.

redundancia genética Existencia de mecanismos o vías genéticos alternativos que pueden compensar la inactivación de un mecanismo o vía.

región de control del locus Secuencia de DNA situada en la región 5′ de los complejos génicos de la globina que interviene en la regulación transcripcional.

región pseudoautosómica Extremo distal del brazo corto del cromosoma Y, que experimenta entrecruzamiento con el extremo distal del brazo corto del cromosoma X durante la meiosis en el varón.

regla de la adición Ley de probabilidad que dice que la probabilidad de que tenga lugar un suceso u otro se obtiene sumando las probabilidades de los dos sucesos, suponiendo que éstos se producen de manera independiente.

regla de la multiplicación Ley de probabilidad que afirma que la probabilidad de que se produzcan al mismo tiempo dos o más sucesos independientes puede obtenerse multiplicando las probabilidades individuales de cada suceso.

reordenamientos subteloméricos Alteraciones de los cromosomas, principalmente **deleciones** y **duplicaciones**, que tienen lugar cerca de los **telómeros** y pueden causar enfermedad genética.

reparación de la escisión de nucleótidos Tipo de reparación del DNA en la cual los grupos alterados de nucleótidos, como los dímeros de pirimidina, son eliminados y reemplazados por nucleótidos que funcionan correctamente.

reparación del DNA Proceso en el que se modifican los errores de la secuencia de DNA para representar la secuencia original.

reparación del emparejamiento erróneo del DNA Tipo de reparación del DNA en el cual se corrigen emparejamientos de nucleótidos erróneos (esto es, violaciones de la regla del emparejamiento de bases complementarias G-C, A-T) mediante enzimas especializadas.

reparación del emparejamiento erróneo Proceso de reparación del DNA en el cual se modifican los nucleótidos emparejados incorrectamente para que sean complementarios.

repetición en tándem Secuencias de DNA que aparecen en múltiples copias situadas directamente unas junto a otras. Compárese con **DNA repetitivo disperso**.

repetición expandida Tipo de mutación en el cual aumenta el número de una repetición de trinucleótidos en tándem (ejemplo: enfermedad de Huntington).

replicación Proceso en el que se duplica la molécula de DNA bicatenario.

restricción por el MHC Limitación de las funciones de la respuesta inmunitaria a las interacciones mediadas por el MHC (p. ej., la unión de los receptores de células T muestra restricción por el MHC porque necesita la presentación del antígeno por moléculas del MHC de clase I o de MHC de clase II).

retrovirus Tipo de virus de RNA que puede transcribir inversamente su RNA en DNA para su inserción en el genoma de una célula anfitriona; es útil como vector para la terapia génica.

revisión Corrección de los errores que se producen durante la replicación, la transcripción o la traducción.

ribosoma Sitio de la traducción del RNA mensajero maduro en secuencias de aminoácidos.

ribozima Molécula de mRNA que tiene una actividad catalítica. Algunas ribozimas pueden emplearse para segmentar mRNA en la terapia génica en células somáticas.

riesgo de recurrencia Probabilidad de que se dé otro hijo afectado en familias en las que ya ha habido uno o más hijos afectados.

riesgo empírico Estimación del riesgo basada en la observación directa de los datos.

RNA de transferencia (tRNA) Clase de RNA que ayuda a ensamblar una cadena de polipéptidos durante la traducción. La parte de anticodón del tRNA se une a un codón complementario de mRNA y el extremo 3′ de la molécula de tRNA se fija a un aminoácido específico.

RNA interferente o ribointerferencia (RNAi) Método en el cual una secuencia de mRNA específica es reconocida y destruida por un complejo de proteínas que existe de manera natural en las células eucarióticas. La RNAi puede emplearse para bloquear la expresión de genes específicos o, en el contexto de la terapia génica, mutaciones de ganancia de sentido.

RNA mensajero (mRNA) Molécula de RNA que se forma a partir de la transcripción de DNA. Antes del corte y empalme (*splicing*) de los intrones, el mRNA se denomina transcripto primario; después, el transcripto maduro (o mRNA) se introduce en el citoplasma, donde se traduce en una secuencia de aminoácidos.

RNA polimerasa Enzima que se une a un sitio activador y sintetiza RNA mensajero a partir de una plantilla de DNA.

RNA ribosómico (rRNA) Junto con moléculas de proteína, compone el ribosoma.

rotura cromosómica Fractura de cromosomas; la rotura aumenta en presencia de clastógenos.

roturas del DNA bicatenario Tipo de rotura del DNA en el que ambas hebras se rompen en una ubicación específica.

secuencia (anteriormente «anomalad») Defecto primario con alteraciones estructurales secundarias en el desarrollo (ejemplos: secuencia de oligohidramnios, secuencia de Pierre-Robin).

secuencia de consenso Secuencia que indica las bases de DNA más frecuentes en una región de interés. Las secuencias que se hallan cerca de los sitios donantes y receptores son un tipo de secuencia de consenso.

secuencia de DNA Orden de las bases de DNA en un cromosoma.

secuencia de terminación Secuencia de DNA que señala el cese de la transcripción.

secuenciación automática del DNA Técnicas de secuenciación del DNA en las cuales se emplean procedimientos automáticos como escaneo por láser guiado por ordenador para obtener resultados más rápidos y exactos.

secuenciación capilar Método de secuenciación de DNA en el cual el DNA migra a través de un delgado tubo capilar para separar los fragmentos de DNA de diferentes longitudes.

segregación adyacente Patrón de segregación meiótica en el cual el emparejamiento de cromosomas translocados da lugar a gametos desequilibrados. Compárese con segregación alterna.

segregación alterna Patrón de segregación meiótica en el cual el emparejamiento de cromosomas translocados da lugar a gametos equilibrados. Compárese con segregación adyacente.

segregación replicativa Se refiere a las alteraciones que experimentan las proporciones de los diferentes alelos de DNA mitocondrial durante la reproducción de las mitocondrias.

segregación Distribución de los genes de cromosomas homólogos en diferentes gametos durante la meiosis.

selección directa de cDNA Método de detección de exones en el cual un fragmento de DNA genómico insertado en un vector como puede ser un YAC se hibrida con cDNA; la hibridación y selección identifican las regiones del fragmento de DNA genómico que corresponden al cDNA (esto es, DNA que contiene exones).

selección natural Proceso evolutivo en el cual los individuos con genotipos favorables producen un número relativamente mayor de descendientes supervivientes.

senescente Envejecido (p. ej., una célula envejecida, o senescente).

sensibilidad a la dosis Trastorno en el cual la alteración de la concentración de un producto génico (p. ej., una deleción que da lugar a una reducción del 50% de la expresión o una duplicación que provoca una expresión del 150% del producto génico) causa una alteración sustancial de fenotipo (incluyendo enfermedad).

sensibilidad Porcentaje de los individuos afectados identificados correctamente por una prueba (verdaderos positivos). Compárese con especificidad.

sentido erróneo o de cambio de sentido (*missense*) Tipo de mutación que produce una variación en un único aminoácido del producto génico traducido. Compárese con mutación finalizadora o terminadora *(nonsense)*.

silenciador Secuencia de DNA que se une a factores de transcripción específicos para reducir o reprimir la actividad de ciertos genes. Compárese con potenciador.

sinapsis Emparejamiento de cromosomas homólogos durante la profase I de la meiosis.

síndrome de genes contiguos Enfermedad causada por la deleción o duplicación de múltiples genes consecutivos. Véase también **microdeleción**.

síndrome de inestabilidad cromosómica Enfermedades que se caracterizan por la presencia de grandes números de roturas o intercambios cromosómicos, como el **intercambio de cromátides hermanas** (ejemplo: síndrome de Bloom).

síndrome Patrón de múltiples malformaciones o defectos primarios que se deben en su totalidad a una única causa subyacente (ejemplos: síndrome de Down, síndrome de Marfan).

SINE (elementos dispersos cortos) Clase de DNA repetido disperso en la cual cada repetición es relativamente corta. Compárese con **LINE**.

sintético Describe dos loci situados en el mismo cromosoma; pueden estar ligados o no.

sistema del complemento Componente del sistema inmunitario, codificado por genes de la región del MHC de clase III, que puede destruir microorganismos invasores. El sistema del complemento también interactúa con otros componentes del sistema inmunitario, como los anticuerpos y los fagocitos.

sistema inmunitario adquirido Parte del sistema inmunitario que es capaz de alterar su secuencia de DNA para unirse a partículas extrañas con mayor eficacia. Incluye los componentes humoral y celular. Compárese con **sistema inmunitario congénito**.

sistema inmunitario celular Componente de células T del sistema inmunitario adquirido.

sistema inmunitario congénito Parte del sistema inmunitario que no modifica sus características para responder a las infecciones. Parte principal de la respuesta inmunitaria inicial. Compárese con **sistema inmunitario adquirido**.

sistema inmunitario humoral Componente de células B del sistema inmunitario adquirido, denominado humoral porque se secretan anticuerpos en la circulación.

sitio de corte y empalme *(splicing)* alternativo Variación de la ubicación de los sitios de corte y empalme (*splicing*) intrón-exón en algunos genes que permite que un gen produzca múltiples productos proteicos diferentes.

sitio de corte y empalme *(splicing)* críptico Sitio en el cual puede producirse un proceso de corte y empalme (*splicing*) intrón-exón cuando el sitio de corte y empalme (*splicing*) habitual está alterado.

sitio de reconocimiento Véase **sitio de restricción**.

sitio de restricción Secuencia de DNA segmentada por una endonucleasa de restricción específica.

sitio donante Secuencia GT que define el sitio de corte y empalme (*splicing*) en el extremo 5′ de un intrón.

sitio receptor Secuencia AG que define el sitio de corte y empalme (*splicing*) en el extremo 3′ de un intrón.

sitios marcados únicos o sitios de secuencia identificada (STS, *single tagged sites*) Secuencias de DNA de varios cientos de pares de bases flanqueadas por cebadores de PCR. Se ha determinado su ubicación cromosómica, lo que los hace útiles como indicadores de las posiciones físicas en el genoma.

solenoide Estructura de DNA enrollado, que consiste en seis **nucleosomas** aproximadamente.

sonda En genética molecular, sustancia marcada, como puede ser un segmento de DNA, que se emplea para identificar un gen, un transcripto de DNA o un producto génico (normalmente mediante la hibridación de la sonda con la diana).

submetacéntrico Cromosoma cuyo centrómero está situado más cerca de un extremo del brazo cromosómico que del otro. Compárese con **metacéntrico** y **acrocéntrico**.

sustitución de pares de bases Sustitución de un par de bases por otro. Es un tipo de mutación.

sustitución silenciosa Alteración de la secuencia de DNA que no cambia la secuencia de aminoácidos debido a la degeneración del código genético.

técnica de Southern Análisis de la expresión génica en el cual se hibrida el mRNA de una transferencia con una sonda marcada.

telofase La fase final principal de la mitosis y la meiosis, en la cual los cromosomas hijos se sitúan en los bordes opuestos de la célula y se forma un nuevo recubrimiento nuclear.

telomerasa Enzima transferasa que sustituye las secuencias de DNA de los telómeros durante la división celular.

telómero Punta de un **cromosoma**.

teorema de Bayes Procedimiento estadístico en el cual se emplean probabilidades previas y condicionales para deducir una estimación mejorada de la probabilidad o el riesgo.

terapia antisentido Tipo de terapia génica en células somáticas en la cual se sintetiza un **oligonucleótido** que puede hibridarse con una secuencia mutante de mRNA y bloquear su traducción a proteína.

terapia génica en células somáticas Terapia génica que altera las células somáticas pero no las células de la línea germinal. Compárese con **terapia génica en la línea germinal**.

terapia génica en la línea germinal Terapia génica que altera todas las células del cuerpo, incluyendo la línea germinal. Compárese con terapia génica en células somáticas.

terapia génica Inserción o alteración de genes para corregir una enfermedad.

teratógeno Sustancia ambiental que puede causar una anomalía congénita.

teratología Estudio de los factores ambientales que causan anomalías o malformaciones congénitas.

tétrada Conjunto de cuatro cromátides homólogas (dos cromátides hermanas de cada cromosoma homólogo) que se observa durante la profase I y la metafase I de la meiosis. Es sinónimo de **bivalente**.

tetraploidía Condición poliploide en la cual el individuo tiene cuatro copias de cada cromosoma en cada célula, con un total de 92 cromosomas.

timina Una de las cuatro bases de DNA (abrev.: T).

traducción Proceso en el cual se ensambla una secuencia de aminoácidos de acuerdo con el patrón especificado por el transcripto de mRNA maduro.

transcripción Proceso en el cual se sintetiza una secuencia de mRNA a partir de una plantilla de DNA.

transcriptasa inversa Enzima que transcribe RNA en DNA (de ahí «inversa»).

transcripto maduro Describe el mRNA después de la separación de los intrones. Antes del corte y empalme (*splicing*), el mRNA se denomina transcripto primario.

transcripto primario Molécula de mRNA directamente después de su transcripción a partir del DNA. El transcripto de mRNA maduro se forma a partir del transcripto primario cuando se separan los intrones.

transducción de señal Proceso en el cual se transmiten mensajes bioquímicos de la superficie celular al núcleo.

transducción Transferencia de DNA de una célula a otra mediante un vector como puede ser un **plásmido** o un **bacteriófago**.

transfección Transferencia de una secuencia de DNA a una célula.

transferencia de Southern (también técnica de Southern) Procedimiento de laboratorio en el cual fragmentos de DNA sometidos a electroforesis en un gel se transfieren a una membrana sólida como puede ser la nitrocelulosa. A continuación, el DNA puede hibridarse con una sonda marcada y exponerse a una radiografía (una autorradiografía).

transformación Conversión oncogénica de una célula normal al estado de crecimiento no regulado.

transgénico Se refiere a un organismo en el cual se ha introducido un gen de un organismo de otra especie (p. ej., un ratón transgénico podría contener un gen humano insertado).

translocación recíproca Translocación causada por roturas de dos cromosomas diferentes con un intercambio posterior de material. Los portadores de translocaciones recíprocas conservan el número normal de cromosomas y la cantidad normal de material cromosómico.

translocación robertsoniana Translocación en la cual los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos se fusionan en el centrómero; los brazos cortos de los dos cromosomas se pierden. El portador de la translocación tiene 45 cromosomas en lugar de 46, pero presenta un fenotipo normal porque los brazos cortos no contienen material genético esencial.

translocación Intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos.

transmisión independiente Uno de los principios fundamentales de Mendel; dice que los alelos de loci diferentes se transmiten de manera independiente entre sí.

transposón Véase **elemento móvil**.

trastorno o rasgo monogénico Rasgo o enfermedad causada por un único gen. Compárese con **poligénico** y **multifactorial**.

triploidía Condición poliploide en la cual el individuo tiene tres copias de cada cromosoma en cada célula, con un total de 69 cromosomas.

trisomía parcial Anomalía cromosómica en la cual una parte del cromosoma está presente en tres copias; puede deberse a translocación recíproca o a entrecruzamiento desigual. Véase también **translocación recíproca**; y **entrecruzamiento**.

trisomía Condición aneuploide en la cual el individuo tiene una copia adicional de un cromosoma, con un total de 47 cromosomas en cada célula.

tumor Véase **neoplasia**.

valor predictivo negativo En el cribado de las enfermedades, porcentaje de los sujetos con un resultado negativo que realmente no tienen la enfermedad. Compárese con **valor predictivo positivo**.

valor predictivo positivo Porcentaje de los individuos identificados por una prueba como afectados por la enfermedad que realmente tienen la enfermedad. Compárese con **valor predictivo negativo**.

variantes del número de copias (CNV) Secuencias de DNA de 1.000 pb o más que están presentes en números variables en individuos diferentes.

varianza Medida estadística de la variación en una cantidad; se calcula en tanto que la suma de las diferencias al cuadrado respecto al valor medio.

vector Vehículo empleado para transportar un inserto de DNA (p. ej., fago, plásmido, cósmido, BAC o YAC).

verdadero negativo Individuo no afectado por una enfermedad identificado correctamente por una prueba. Véase también **especificidad**.

verdadero positivo Individuo afectado por una enfermedad identificado correctamente por una prueba. Véase también **sensibilidad**.

verosimilitud Estadística que mide la probabilidad de un suceso o una serie de sucesos.

virus adenoasociado Tipo de parvovirus que a veces se emplea como vector para la terapia génica en células somáticas.

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE ESTUDIO

CAPÍTULO 2

1. La secuencia de mRNA es: 5'-CAG AAG AAA AUU AAC AUG UAA-3' (recuérdese que la transcripción avanza por la hebra de DNA 3'-5', lo que permite que el mRNA se sintetice en dirección de 5' a 3'). Esta secuencia de mRNA se traduce en dirección de 5' a 3' para dar la siguiente secuencia de aminoácidos: Gln-Lys-Lys-Ile-Asn-Met-STOP.
2. El *genoma* es la suma total de nuestro material genético. Está compuesto de 23 pares de *cromosomas* nucleares y del cromosoma mitocondrial. Cada cromosoma contiene varios *genes*, la unidad básica de la herencia. Los genes están formados por uno o varios exones; los *exones* alternan con los intrones. Los exones codifican *codones* de mRNA, que constan de tres *nucleótidos* cada uno. Es importante recordar que los patrones de enrollamiento del DNA también producen una jerarquía: los cromosomas están compuestos de 100 kb de asas de cromatina, que a su vez están formadas por solenoides. Cada solenoide contiene aproximadamente seis nucleosomas. Cada nucleosoma contiene unos 150 pb de DNA y puede contener también material codificante o no.
3. Aproximadamente el 55% del DNA humano está formado por secuencias repetitivas cuya función es en gran parte desconocida. El DNA de una única copia incluye genes que codifican proteínas, pero consiste mayormente de secuencias extragénicas e intrones que no codifican proteínas. Dado que las células individuales tienen funciones especializadas, la mayoría sólo producen un número limitado de productos proteínicos. Así, sólo un pequeño porcentaje del DNA codificante de la célula es transcripcionalmente activo en un momento determinado. Esta activación está controlada por elementos como factores de transcripción, potenciadores y activadores.
4. La mitosis es el proceso de división celular mediante el cual una célula diploide produce dos células hijas diploides. En la meiosis, una célula diploide produce células haploides (gametos). La meiosis da lugar a células haploides porque los centrómeros no se duplican en la meiosis I y porque no hay replicación de DNA en la interfase entre la meiosis I y la meiosis II. Otra diferencia entre la mitosis y la meiosis radica en que los cromosomas homólogos forman parejas e intercambian material (entrecruzamiento) durante la meiosis I. En la mitosis, los homólogos no se emparejan y el cruce es muy raro.
5. Cada división mitótica dobla el número de células del embrión en desarrollo. Así, el embrión pasa de 1 a 2, 4, 8 células, etc. Tras n divisiones celulares, hay 2^n células. Por ejemplo, tras 10 divisiones, hay 2^{10}, o 1.024, células. Queremos un valor de n que satisfaga la sencilla relación $2^n = 10^{14}$. Una manera de hallar la respuesta consiste simplemente en probar valores de n hasta que llegamos a 10^{14}. Un método más elegante es usar los logaritmos comunes de ambos lados de la ecuación, lo que da $n\log(2) = 14\log(10)$. Dado que el logaritmo común de 10 es 1, obtenemos la relación $n = 14/\log(2)$. Así, $n = 46{,}5$. Este resultado, aproximadamente de 46 a 47 divisiones, sólo es un valor *medio*. Algunas líneas celulares se dividen más veces que otras y muchas células son reemplazadas cuando mueren.
6. Se producirán un total de 400 espermatozoides maduros y 100 óvulos maduros. Cada espermatocito primario produce cuatro espermatozoides maduros, y cada ovocito primario produce sólo un óvulo maduro (los otros productos de la meiosis son los corpúsculos polares, que degeneran).

CAPÍTULO 3

1. La mutación 1 es una mutación finalizadora en el cuarto codón, que provoca la terminación prematura de la traducción. La mutación 2 es una mutación del marco de lectura en el tercer codón y la mutación 3 es una mutación de sentido erróneo (*missense*) en el segundo codón.
2. En general, las mutaciones transcripcionales reducen la producción de un producto génico, pero a menudo no la eliminan por completo. Normalmente, las mutaciones transcripcionales del gen de la β-globina producen β^+-talasemia, un trastorno en el cual tiene lugar cierta producción de cadenas de β-globina. La β^+-talasemia tiende a ser menos grave que la β^0-talasemia. Las mutaciones de sentido erróneo alteran un único aminoácido en una cadena de polipéptidos, y cuando se producen en la cadena de la β-globina pueden causar β^+-talasemia. (No obstante, tenga en cuenta que la drepanocitosis, que es relativamente grave, también tiene su origen en una mutación de sentido erróneo.) En cambio, las mutaciones del marco de lectura modifican muchos o todos los codones situados después del lugar de la mutación, por lo que puede alterarse un mayor número de aminoácidos. Los cambios del marco de lectura también producen un codón finalizador. Las mutaciones

finalizadoras dan lugar a polipéptidos truncados, que muchas veces son inútiles (especialmente si la mutación finalizadora se produce cerca del extremo 5′ del gen, eliminando la mayor parte de la cadena de polipéptidos). Las mutaciones del donante y el receptor pueden eliminar exones enteros o partes importantes de ellos. Esta deleción puede alterar sustancialmente la composición aminoacídica del polipéptido. Las mutaciones finalizadoras, del marco de lectura, del donante y del receptor tienden a producir β^0-talasemia, más grave, en la cual no hay cadenas de β-globina.

3. En los trastornos talasémicos, una de las cadenas de la globina α o β, está presente en cantidades reducidas. La mayoría de las consecuencias perjudiciales están causadas por el exceso relativo de la cadena que se produce en cantidades normales. Si ambas cadenas están presentes en cantidades reducidas, puede haber un equilibrio aproximado entre las dos, lo que provoca una menor acumulación de cadenas sobrantes.

4. Los polimorfismos del sitio de restricción (RSP) son reflejo de la presencia o ausencia de un sitio de restricción. Así, sólo pueden tener dos alelos. Se detectan mediante el uso de tecnología de RFLP. Los VNTR también son un tipo de RFLP, pero aquí el polimorfismo se halla en el número de repeticiones en tándem presentes entre dos sitios de restricción, y no en la presencia o ausencia de un sitio de restricción. Dado que el número de repeticiones en tándem puede variar considerablemente, los VNTR pueden tener muchos alelos distintos en las poblaciones. Los VNTR se encuentran en regiones minisatélites. Los STRP consisten en variaciones del número de repeticiones microsatélites cortas (normalmente dinucleótidos, trinucleótidos y tetranucleótidos). Se detectan mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) Los RSP y los VNTR también pueden detectarse con PCR (en lugar de técnica de Southern), siempre que se conozcan las secuencias de DNA que flanquean el polimorfismo La autorradiografía representa un STRP. Así lo indica el hecho de que haya múltiples alelos (lo que lo diferencia de un RSP) y de que los diversos alelos sólo difieran en tamaño en 4 pb (recuérdese del cap. 2 que, en general, las unidades de repetición en tándem de las regiones minisatélites tienen de 20 a 70 pb de longitud).

5. Puesto que la mutación patológica destruye un sitio de reconocimiento, los individuos que tienen el alelo patológico presentan un fragmento de restricción más largo. Este fragmento migra más despacio en el gel y se ve más alto en la autorradiografía. El individuo A sólo tiene el fragmento largo y, por tanto, es portador de dos copias de la mutación de la enfermedad. Este individuo presenta deficiencia de α_1-antitripsina. El individuo B sólo tiene el fragmento corto y no está afectado genética ni físicamente. El individuo C tiene los dos fragmentos, por lo que es un heterocigoto no afectado clínicamente.

6. En esta muestra de 100 individuos, hay 88×2 alelos de *HbA* en los homocigotos para *HbA* y 10 alelos de *HbA* en los heterocigotos. Por tanto, hay 186 alelos de *HbA* en la población. La frecuencia de *HbA*, p, es $186/200 = 0{,}93$, y la frecuencia de *HbS*, q, es $1 - 0{,}93 = 0{,}07$. Las frecuencias genotípicas en la población son $88/100 = 0{,}88$, $10/100 = 0{,}10$ y $2/100 = 0{,}02$ para los genotipos *HbA/HbA*, *HbA/HbS* y *HbS/HbS*, respectivamente. Suponiendo las proporciones de Hardy-Weinberg, las frecuencias genotípicas esperadas son p^2, $2pq$ y q^2, respectivamente. Esto arroja las frecuencias genotípicas esperadas de $(0{,}93)^2 = 0{,}865$, $2 \times 0{,}93 \times 0{,}07 = 0{,}130$ y $(0{,}07)^2 = 0{,}005$, respectivamente. En esta población, las frecuencias genotípicas observadas y esperadas son bastante similares entre sí.

7. Para una enfermedad autosómica recesiva, la prevalencia (1/10,000) es igual a la frecuencia del genotipo recesivo, q^2. Así, la frecuencia del gen de la PKU, q, es $\sqrt{q^2} = \sqrt{1/10.000} = 1/100 = 0{,}01$. La frecuencia de los portadores es $2pq$, que equivale aproximadamente a $2q$, o 0,02 (esto es, 1/50).

CAPÍTULO 4

1. Dado que se trata de un trastorno autosómico dominante, y dado que los homocigotos mueren pronto, el varón es un heterocigoto y tiene una probabilidad del 50% de transmitir el alelo causante de la enfermedad a sus hijos. La probabilidad de que los cuatro estén afectados viene dada por el producto de cada probabilidad: $(1/2)^4 = 1/16$. La probabilidad de que ninguno esté afectado (1/16) se obtiene exactamente de la misma manera.

2. La probabilidad de que los hijos hereden el alelo de susceptibilidad al retinoblastoma es de 0,50, porque el retinoblastoma familiar es una enfermedad autosómica dominante. Sin embargo, también debemos tener en cuenta la penetrancia del trastorno. La probabilidad de que los dos hereden el alelo causante de la enfermedad (0,50) *y* expresen el fenotipo patológico (0,90) se obtiene multiplicando las dos probabilidades: $0{,}90 \times 0{,}50 = 0{,}45$.

3. Dado que la hermana de la mujer tenía la enfermedad de Tay-Sachs, ambos progenitores deben ser portadores heterocigóticos. Esto significa que, en el nacimiento, la cuarta parte de sus hijos estarán afectados, la mitad serán portadores y la cuarta parte serán genéticamente normales. Obsérvese, sin embargo, que la mujer en cuestión tiene 0 años de edad. No puede ser un homocigoto afectado porque los individuos afectados mueren antes de los 6 años de edad. Así, hay tres posibilidades igualmente probables: *a)* heredó el alelo de la enfermedad de la madre y un alelo normal del padre; *b)* heredó el alelo de la enfermedad del padre y un alelo normal de la madre; *c)* heredó alelos normales de ambos progenitores. Puesto que dos de estas posibilidades conllevan un estado de portador, la probabilidad de la mujer de ser una portadora heterocigótica es de 2/3.

4. Dado que la mujer tiene neurofibromatosis y puede darse por sentado que es un heterocigoto (no se han observado homocigotos para este trastorno), la probabilidad de que su hija (la hermana del hombre) herede el alelo causante de la enfermedad es de 1/2. La probabilidad de que la hermana transmita el alelo causante de la enfermedad a su hija es de 1/2, por lo que la probabilidad de que se produzcan ambos

sucesos es $1/2 \times 1/2 = 1/4$. Si supiéramos que la hermana del hombre está afectada, la probabilidad de que la hija de la hermana estuviera afectada sería simplemente 1/2.

5. La probabilidad de que el alelo causante de enfermedad de la mujer se transmita a su hijo es 1/2 y la probabilidad de que este hijo se lo transmita a su vez a su hijo (esto es, el nieto) es de nuevo 1/2. Así, la probabilidad de que un nieto haya heredado el alelo es $1/2 \times 1/2$, o 1/4. De igual modo, la probabilidad de que el otro nieto haya heredado el alelo es 1/4. La probabilidad de que los dos nietos hayan heredado los alelos es $1/4 \times 1/4 = 1/16$. Si la abuela tiene PKU, debe ser homocigótica para el alelo causante de la enfermedad. Así, sus dos hijos deben ser portadores heterocigóticos (probabilidad = 1). La probabilidad de que uno de estos individuos transmita el alelo causante de la enfermedad a sus hijos es de 1/2. La probabilidad de que los dos transmitan el alelo causante de la enfermedad a sus hijos (esto es, que los dos nietos sean portadores heterocigóticos) es $1/2 \times 1/2 = 1/4$.

6. El coeficiente de parentesco es $(1/2)^6$, o 1/64. Esto da la probabilidad de que el segundo miembro de la pareja sea portador del alelo de la PKU. La probabilidad de que dos portadores tengan un hijo afectado es 1/4. La probabilidad total de que esta pareja tenga un bebé con PKU se obtiene multiplicando la probabilidad de que el compañero tenga también el alelo (1/64) por la probabilidad de que ambos miembros de la pareja transmitan el alelo a sus hijos (1/4): $1/64 \times 1/4 = 1/256$. Esto demuestra que la probabilidad de tener un hijo afectado en este emparejamiento consanguíneo es bastante pequeña.

7. La frecuencia del genotipo heterocigótico en la población general es $2pq$, según la ley de Hardy-Weinberg. Así, la frecuencia predicha del primer genotipo en la población general es $2 \times 0{,}05 \times 0{,}10 = 0{,}01$. De igual modo, en el segundo sistema, la frecuencia de los heterocigotos en la población general es $2 \times 0{,}07 \times 0{,}02 = 0{,}0028$. En el tercer sistema, el autor de la violación fue un homocigoto; la frecuencia del genotipo homocigótico en la población general es p^2, o $0{,}08^2 = 0{,}0064$. Si podemos suponer la independencia de los tres loci de STR en la población general, podemos multiplicar las frecuencias de los tres genotipos para obtener la probabilidad de que un individuo escogido al azar en la población general tenga los mismos genotipos que el autor de la violación. Así, multiplicamos $0{,}01 \times 0{,}0028 \times 0{,}0064$ para obtener una probabilidad de 0,000000179, o 1/5.580.357. Esta probabilidad puede reducirse tipando loci adicionales.

8. Como en la pregunta 7, suponemos la independencia de los cuatro loci de STR. En este caso, multiplicamos las cuatro frecuencias alélicas para obtener la probabilidad: $0{,}05 \times 0{,}01 \times 0{,}01 \times 0{,}02 = 0{,}0000001 = 1/10.000.000$. Obsérvese que hay una diferencia clave entre la pregunta 8 y la pregunta 7: en el caso de paternidad, el padre sólo ha aportado la mitad del genotipo del bebé en cada locus, mientras que la otra viene de la madre. Así, examinamos un único alelo para cada locus. En cambio, el violador ha aportado los dos alelos de cada genotipo a la muestra incriminatoria, así que necesitamos conocer la frecuencia de cada genotipo en la población general. Utilizamos la ley de Hardy-Weinberg para calcular la frecuencia poblacional de cada genotipo, en función de las frecuencias alélicas conocidas.

CAPÍTULO 5

1. Hay cuatro corpúsculos de Barr, siempre uno menos que el número de cromosomas X.

2. Probablemente se debe a la inactivación de un cromosoma X. Los heterocigotos con debilidad muscular son las mujeres que presentan proporciones relativamente elevadas de cromosomas X activos con el alelo mutante.

3. La frecuencia de la enfermedad en los varones es q, y en las mujeres es q^2. Por tanto, el cociente varón-mujer es q/q^2 o $1/q$. Así, a medida que desciende q, aumenta el cociente varón-mujer.

4. Dado que el abuelo del varón está afectado por el trastorno, la madre debe ser portadora. Su padre es fenotípicamente normal y, por tanto, no tiene el gen de la enfermedad. Así, el varón en cuestión tiene un 50% de riesgo de desarrollar hemofilia A. El riesgo de que su hermana sea una portadora heterocigótica también es del 50%. Su riesgo de estar afectada por la enfermedad está próximo a cero (excepto si su padre le transmitió una mutación nueva en el cromosoma X).

5. Puede observarse transmisión de varón a varón en la herencia autosómica dominante, pero no en la herencia dominante ligada al cromosoma X. Por tanto, los varones afectados por trastornos dominantes ligados al cromosoma X deben tener siempre madres afectadas, a no ser que se haya producido una mutación nueva. En la herencia autosómica dominante los varones y las mujeres están afectados en proporciones aproximadamente iguales, pero en la herencia dominante ligada al cromosoma X el número de mujeres afectadas es el doble que el de los varones (a menos que el trastorno sea mortal antes del nacimiento en los varones, en cuyo caso sólo se observan mujeres afectadas). En la herencia dominante ligada al cromosoma X, *todos* los hijos de un hombre afectado son normales, y *todas* las hijas están afectadas. En las enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X, las mujeres heterocigóticas tienden a presentar una afectación más leve que los varones hemicigóticos. En la herencia autosómica dominante, normalmente no hay diferencias en la gravedad de la expresión entre heterocigotos de sexo masculino y femenino.

6. En la herencia mitocondrial, la enfermedad sólo puede heredarse de una madre afectada. A diferencia de los demás tipos de herencia, no estará afectado ningún descendiente de padres afectados. Obsérvese que los varones con una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se emparejan con mujeres normales no pueden transmitir la enfermedad a su descendencia, pero sus nietos pueden estar afectados por la enfermedad.

7. Dado que la distrofia muscular de Becker es relativamente rara, es lógico suponer que la mujer es un homocigoto normal. Así, sólo puede transmitir cromosomas X normales a su descendencia. Sus hijos varones, que han recibido un cromosoma Y del padre y un cromosoma X de la madre,

no estarán afectados. Las hijas de este emparejamiento recibirán un cromosoma X mutado del padre y serán todas portadoras heterocigóticas del trastorno.

8. Si el varón es fenotípicamente normal, su cromosoma X no contiene una mutación de la distrofia muscular de Duchenne. De media, la mujer transmitirá el cromosoma portador de la mutación a la mitad de su descendencia. Así, la mitad de los hijos estarán afectados por el trastorno y la mitad de las hijas serán portadoras heterocigóticas.
9. La madre del niño debe ser una portadora heterocigótica de una mutación del factor VIII. Así, uno de los progenitores de la madre debe haber sido también portador de la mutación. En consecuencia, la probabilidad de que la hermana de la madre sea portadora es 1/2.
10. Esto se explica por la impronta genómica. Para un desarrollo normal, es necesaria una expresión diferencial de los genes heredados del padre y de la madre. Si sólo se hereda el patrón de expresión de un progenitor, el embrión no puede desarrollarse normalmente y muere. El experimento funciona en los anfibios porque en estos animales no hay impronta genómica.

CAPÍTULO 6

1. Las células euploides tienen un múltiplo de 23 cromosomas. Las células haploides ($n = 23$), diploides ($n = 46$) y poliploides (triploides y tetraploides) son todas euploides. Las células aneuploides no tienen un múltiplo de 23 cromosomas e incluyen trisomías (47 cromosomas en una célula somática) y monosomías (45 cromosomas en una célula somática).
2. El análisis por FISH convencional consiste en la hibridación de una sonda marcada con fluorescencia con cromosomas en metafase desnaturalizados y es especialmente útil para detectar aneuploidía, deleciones y reordenamientos cromosómicos. La FISH puede ampliarse también para utilizar sondas con diferentes coloraciones, lo que permite la detección simultánea de varias aneuploidías distintas. El cariotipado espectral es una extensión de la FISH en la cual cada cromosoma puede visualizarse con un color diferente. Esto permite caracterizar exacta y fácilmente la aneuploidía, la pérdida o duplicación de material cromosómico y (especialmente) los reordenamientos cromosómicos como son las translocaciones. La CGH es particularmente útil para la detección de ganancia o pérdida de material cromosómico, pero no puede detectar reordenamientos equilibrados de cromosomas, como por ejemplo translocaciones recíprocas. Esto se debe a que, a pesar del reordenamiento, la muestra de la prueba y la muestra de referencia tienen la misma cantidad de DNA en cada región cromosómica.
3. Un óvulo normal puede ser fecundado por dos espermatozoides (dispermia, la causa más frecuente de triploidía). Un óvulo y un corpúsculo polar pueden fusionarse, dando lugar a un óvulo diploide, que luego es fecundado por un espermatozoide. Los espermatozoides u óvulos diploides pueden deberse a fallo meiótico; su unión posterior con un gameto haploide produciría un cigoto triploide.
4. La diferencia de la incidencia de varias anomalías cromosómicas es reflejo del hecho de que muchos embriones y fetos con anomalías cromosómicas se pierden espontáneamente durante el embarazo. La tasa y el momento de la pérdida varían entre los distintos tipos de anomalías cromosómicas.
5. Un cariotipo determina si el trastorno es consecuencia de una verdadera trisomía o de una translocación. Si la trisomía es una translocación, el riesgo de recurrencia en los futuros embarazos es muy elevado. El cariotipo también ayuda a determinar si el paciente es un mosaico. Esto puede ayudar a predecir y explicar la gravedad de la expresión del trastorno.
6. El riesgo, de menor a mayor, es: *a)* mujer de 25 años de edad con un hijo previo con síndrome de Down (1% aproximadamente); *b)* portador de sexo masculino de 25 años de edad de una translocación 21/14 (1-2%); *c)* mujer de 45 años de edad sin antecedentes familiares (3% aproximadamente); *d)* portador de sexo femenino de 25 años de edad de una translocación 21/14 (10-15%).
7. La no disyunción del cromosoma X puede producirse tanto en la meiosis I como en la meiosis II. Si estas dos no disyunciones tienen lugar en la misma célula, puede producirse a un óvulo con cuatro cromosomas X. Si es fecundado por un espermatozoide con el cromosoma X, el cigoto tendrá el cariotipo 49,XXXXX.
8. El error meiótico debe haberse producido en el padre, porque su cromosoma X contiene el gen de la hemofilia A. Dado que la hija presenta una actividad normal del factor VIII, debe haber heredado su único cromosoma X de la madre.
9. Normalmente, una pérdida de material genético tiene consecuencias más graves que una ganancia de material, por lo que cabría esperar que el paciente con la deleción —46,XY,del(8p)— esté más gravemente afectado que el paciente con la duplicación.
10. Una translocación puede situar un protooncogén cerca de una secuencia que lo active, produciendo un oncogén causante de cáncer. También puede interrumpir un gen inhibidor tumoral (v. cap. 11) inactivándolo. Puesto que los genes codifican factores inhibidores tumorales, su inactivación también puede provocar cáncer.

CAPÍTULO 7

1. En los emparejamientos consanguíneos, la fracción de genes idénticos en la descendencia es mayor. La fracción idéntica se mide por el coeficiente de parentesco. La frecuencia de los portadores de defectos congénitos del metabolismo autosómicos recesivos como la alcaptonuria desciende a medida que disminuye la prevalencia del trastorno. Así, la frecuencia de los portadores de trastornos muy raros es muy baja. Cuando se diagnostica alcaptonuria en un niño, es lógico sospechar que unos padres emparentados tienen más probabilidades de compartir el gen individual de la alcaptonuria que dos individuos escogidos al azar de la población.
2. Muchas reacciones metabólicas pueden producirse en caso de ausencia completa de una enzima. Por ejemplo, un ión de hidróxido puede combinarse con dióxido de carbono para formar bicarbonato. Sin embargo, esta reacción se produce de manera mucho más eficiente en presencia

de un catalizador, en este caso la enzima anhidrasa carbónica. Aunque muchas reacciones del cuerpo humano continuarían en ausencia de un catalizador enzimático, no lo harían a una velocidad suficiente para soportar el metabolismo y la fisiología normal.

3. Aunque la mayoría de los errores congénitos del metabolismo son infrecuentes, en conjunto contribuyen sustancialmente a la morbimortalidad de niños y adultos. Además, conocer la base patogénica de los trastornos metabólicos raros podría llevar a médicos y científicos a entender procesos similares que contribuyen a enfermedades comunes. Por ejemplo, si comprendemos cómo las mutaciones de la glucocinasa causan hiperglucemia, podríamos conocer mejor la patogenia de la diabetes mellitus.

4. Los trastornos metabólicos se han clasificado de muchas maneras distintas. En el capítulo 7, los categorizamos según los tipos de procesos metabólicos que están afectados. Algunos ejemplos son el metabolismo de los carbohidratos (p. ej., galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, trastornos del almacenamiento del glucógeno); el metabolismo de los aminoácidos (p. ej., PKU, enfermedad del jarabe de arce, tirosinemia); el metabolismo de los lípidos (p. ej., MCAD, LCAD); las vías degradativas (p. ej., síndrome de Hurler, deficiencia de OTC, enfermedad de Gaucher); la producción de energía (p. ej., defectos del OXPHOS), y los sistemas de transporte (p. ej., cistinosis, cistinuria).

5. Las mutaciones de *GAL-1-P uridiltransferasa* son la causa más frecuente de galactosemia. No obstante, las mutaciones de los genes que codifican otras enzimas necesarias para el metabolismo de la galactosa, como la galactocinasa y la uridina difosfato galactosa-4-epimerasa, también pueden provocar galactosemia. Éste es un ejemplo de heterogeneidad genética, a saber, fenotipos indistinguibles pueden tener su origen en mutaciones de genes diferentes. Otros ejemplos de trastornos metabólicos genéticamente heterogéneos son la hiperfenilalaninemia, la enfermedad del jarabe de arce y la cistinuria.

6. Las tasas de prevalencia de muchos errores congénitos de metabolismo varían considerablemente entre los distintos grupos étnicos. En muchos casos, esto se debe al efecto fundador y a la deriva genética (v. cap. 3). Por ejemplo, en Finlandia más de 30 trastornos autosómicos recesivos se observan con una prevalencia inusualmente elevada en comparación con poblaciones estrechamente relacionadas. Un escenario similar explica en parte el hallazgo de sólo una o varias mutaciones causantes de enfermedad en los judíos asquenazíes (trastornos del almacenamiento lisosómico), los menonitas (enfermedad del jarabe de arce) y los francocanadienses (tirosinemia de tipo 1). En otros casos parece que hay una ventaja selectiva para los portadores de un alelo recesivo (recuérdese que los heterocigotos para los trastornos recesivos no están afectados). Esto podría explicar la variable frecuencia de distribución de *LAC*P*, que confiere persistencia de la actividad de la lactasa y puede haber sido ventajoso en las poblaciones en las cuales los productos lácteos constituían una valiosa fuente nutricional.

7. Aunque el genoma mitocondrial sólo se hereda de la madre, la mayoría de las proteínas de las mitocondrias están codificadas por genes del genoma nuclear. Así, los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales se heredan en un patrón autosómico recesivo. Teniendo en cuenta la edad de esta mujer joven, es improbable que esté afectada por un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales, así que podemos suponer que, o bien es una portadora heterocigótica, o bien es homocigótica para el alelo normal. En consecuencia, la probabilidad de que sea portadora es 0,67. La probabilidad de que su compañero sea portador viene dada por la tasa de los portadores de MCAD en la población general: 1 por cada 70 ($\sim$ 0,014). En un emparejamiento de portador × portadora, hay una probabilidad del 25% de tener un hijo afectado (probabilidad de que se unan dos gametos que contengan alelos mutantes); así, el riesgo de la mujer de tener un hijo afectado es $0{,}67 \times 0{,}014 \times 0{,}25 = 0{,}002$ o 1/500. Obsérvese que el riesgo de ser portador (0,67/0,014) es 48 veces superior que en la población general.

8. Cinco enzimas diferentes controlan la vía del ciclo de la urea. Las deficiencias de cuatro de estas enzimas (AS, ASA, arginasa y CPS) se heredan según un patrón autosómico recesivo. La deficiencia de OTC es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. La mayoría de las mujeres que son portadoras de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X no son sintomáticas. Sin embargo, hay al menos dos explicaciones del hecho de que una mujer sea sintomática. En primer lugar, normalmente un cromosoma X se inactiva (lioniza) al azar en cada célula somática. A veces, la inactivación está sesgada y hay más cromosomas X inactivos normales que anormales, por lo que la mujer es sintomática. La realización de pruebas para detectar una inactivación sesgada no es frecuente en los laboratorios diagnósticos. Una segunda explicación posible es que sólo haya un cromosoma X en cada célula somática (síndrome de Turner; v. cap. 6). Así, la inactivación del cromosoma X no tiene lugar porque cada célula debe contener una copia funcional del cromosoma X. Si este cromosoma X contiene un gen mutado (p. ej., *OTC*), la mujer será sintomática. La prueba más sencilla para confirmar este diagnóstico es un cariotipo.

9. Para metabolizar el piruvato aeróbicamente, es necesario que haya un sistema OXPHOS en funcionamiento. Los defectos del sistema OXPHOS provocan que el piruvato se metabolice anaeróbicamente en lactato, con lo que aumenta la concentración de lactato circulante. Así, una concentración elevada de lactato circulante podría ser indicativa de la presencia de un trastorno de la producción de energía. Los valores elevados de lactato también tienen su origen en una oxigenación tisular reducida provocada por una menor circulación (p. ej., ejercicio intenso, choque). Con frecuencia hay otras anomalías bioquímicas que indican un defecto del OXPHOS; sin embargo, el diagnóstico puede ser complicado.

10. Los polimorfismos de los genes que controlan el metabolismo de los fármacos (p. ej., *CYP2D6*) pueden

afectar a la respuesta terapéutica del paciente, así como a la aparición de efectos secundarios. Los alimentos naturales contienen miles de compuestos químicos, muchos de los cuales tienen propiedades farmacológicas similares a las de los fármacos contemporáneos que emplean los profesionales sanitarios, pero de menor potencia. Así, los polimorfismos génicos podrían haber permitido a algunos grupos de cazadores-recolectores consumir recursos que para otros grupos no eran comestibles. Con el tiempo, esto podría haber sido una ventaja selectiva suficiente para que el tamaño de un grupo aumentara con mayor rapidez que los otros grupos.

CAPÍTULO 8

1. El varón afectado de la generación II heredó el alelo patológico y el alelo marcador *1* de su padre afectado y el alelo normal y el alelo marcador *2* de su madre. Por tanto, en este varón el alelo patológico debe hallarse en el cromosoma que contiene el alelo marcador *1* (fase de ligamiento). Dado que se casó con una mujer que es heterocigótica para los alelos marcadores *3* y *4*, según la hipótesis de ligamiento deberíamos observar el alelo *1* en los hijos afectados. El individuo III-5 tiene el genotipo marcador *2,4*, pero está afectado, y el individuo III-7 tiene el genotipo *1,3*, pero es normal. Ambos son recombinantes. Por tanto, se observan dos recombinaciones en ocho meiosis, lo que arroja una frecuencia de recombinación de 2/8, o el 25%.
2. Para el marcador *A*, la madre afectada de la generación II debe tener el alelo *2* en el mismo cromosoma que el alelo de la enfermedad de Huntington. Según la hipótesis de que $\theta = 0{,}0$, todos sus hijos deben heredar también el alelo *2* si están afectados. El marcador A muestra un recombinante con el alelo de la enfermedad en el individuo III-5 y por tanto produce una verosimilitud de cero para una frecuencia de recombinación de 0,0. La puntuación LOD es $-\infty$ (el logaritmo de 0). Para el marcador *B*, el alelo de la enfermedad se encuentra en el cromosoma que contiene el alelo *1* en la madre afectada de la generación II. Todos los hijos que heredan el alelo *1* heredan también el alelo de la enfermedad, así que no hay recombinantes. Según la hipótesis de que $\theta = 0{,}0$, la madre afectada sólo puede transmitir dos haplotipos posibles: el alelo patológico con el alelo marcador *1* y el alelo normal con el alelo marcador *2*. La probabilidad de cada uno de estos sucesos es de 1/2. Así, la probabilidad de observar seis hijos con los genotipos marcadores es $(1/2)^6 = 1/64$. Éste es el numerador del cociente de verosimilitudes. Según la hipótesis de que $\theta = 0{,}5$ (ausencia de ligamiento), pueden transmitirse cuatro haplotipos posibles, cada uno con una probabilidad de 1/4. La probabilidad de observar seis hijos con estos haplotipos bajo la hipótesis de ausencia de ligamiento es entonces $(1/4)^6 = 1/4.096$. Éste es el denominador del cociente de verosimilitudes. El cociente es entonces $(1/64)/(1/4.096) = 64$. La puntuación LODS viene dada por el logaritmo común de 64, 1,8.
3. La tabla muestra una puntuación LOD máxima de 3,5, a una frecuencia de recombinación del 10%. Así, los dos loci tienen muchas probabilidades de estar ligados a una distancia aproximada de 10 cM. Las posibilidades a favor del ligamiento en este valor *q*, en comparación con ausencia de ligamiento, son de 3.162 (o $10^{3,5}$) por 1.
4. Es posible determinar la fase de ligamiento en las dos familias y no se observan recombinantes en ninguna. Así, la frecuencia de recombinación estimada es 0,0. La puntuación LOD para $\theta = 0{,}0$, en la primera familia viene dado por $\log_{10}(1/2)^5/(1/4)^5 = \log_{10}(32) = 1{,}5$. En la segunda familia, la puntuación LOD para $\theta = 0{,}0$ es $\log_{10}(1/2)^6/(1/4)^6 = \log_{10}(64) = 1{,}8$. Estas dos puntuaciones LOD pueden sumarse para obtener una puntuación LOD total de 3,3.
5. Estos emparejamientos nos permiten determinar la fase de ligamiento en los individuos II-1 y II-2, los progenitores de los individuos de la generación III. El alelo de la enfermedad se encuentra en el mismo cromosoma que el marcador *4* en el individuo II-1 y en el mismo cromosoma que el marcador *5* en el individuo II-2. Según la hipótesis del ligamiento, se predeciría que los hijos que hereden los marcadores *4* y *5* serán homocigóticos para el alelo de la enfermedad y, por tanto, estarían afectados, los hijos que hereden *4* o *5* serán portadores heterocigóticos y los hijos que no hereden ni *4* ni *5* serán homocigóticos normales. Obsérvese una diferencia clave entre las genealogías autosómica recesiva y autosómica dominante en la estimación de las frecuencias de recombinación: aquí, los dos progenitores de la generación II contribuyen con meiosis informativas porque los dos son portadores de un alelo causante de enfermedad. Por tanto, podemos evaluar las 10 meiosis que se aportan a la generación II para observar la recombinación entre los loci patológicos y los loci marcadores. En los cuatro primeros hijos no hay recombinaciones; sin embargo, el individuo III-5 es homocigótico normal aunque ha heredado el alelo *5* de su madre. Así, en la madre se ha producido una recombinación en cinco meiosis y en el padre ninguna. Una recombinación en 10 meiosis arroja una frecuencia de recombinación de 1/10 = 10%.
6. Estos emparejamientos nos permiten determinar la fase de ligamiento en el individuo II-1. Según la hipótesis del ligamiento, ella es portadora del alelo causante de la enfermedad (denominado *D*) en el mismo cromosoma que el alelo marcador *1*. Por tanto, sus haplotipos son *D1*/*d2*. En función de sus haplotipos y a los de su pareja no afectada, podemos predecir que los hijos que hereden el genotipo *1,1* estarán afectados, y quienes hereden el genotipo *1,2* no estarán afectados. Vemos que éste es el caso de todos los hijos excepto uno (III-5). Esto significa que la verosimilitud de que $\theta = 0{,}0$ es cero, por lo que la puntuación LOD para esta frecuencia de recombinación es $-\infty$. Con el fin de evaluar la puntuación LOD para $\theta = 0{,}1$, consideramos que la probabilidad de que el padre transmita cada haplotipo recombinante (*D2* o *d1*) es $\theta/2 = 0{,}05$. La probabilidad de que ella transmita cada haplotipo no recombinante (*D1* o *d2*) es $(1 - \theta)/2 = 0{,}45$ (en el cuadro 8-1 se hallarán los detalles de este proceso de razonamiento). Hay un hijo recombinante y siete hijos no recombinantes. La probabilidad de observar estos ocho sucesos es $0{,}05 \times (0{,}45)^7 = 0{,}00019$. Éste es el numerador

del cociente de verosimilitudes. Para ocho hijos, la probabilidad de que $\theta = 0,5$ es $(1/4)^8 = 0,000015$. Éste es el denominador del cociente. El logaritmo del cociente de posibilidades viene dado por $\log_{10}(12,2) = 1,09$. Ésta es la puntuación LOD para $\theta = 0,1$.

7. El emparejamiento de la generación II no es informativo porque el padre es homocigoto para el alelo marcador. Será necesario tipar otro marcador ligado en la familia (preferiblemente, un marcador que contenga más alelos) antes de dar información alguna sobre el riesgo. En este momento, la única información que puede darse es que cada niño tiene un 50% de riesgo de heredar el gen de la enfermedad del padre afectado.

8. La *sintenia* hace referencia a los loci que se encuentran en el mismo cromosoma. El *ligamiento* hace referencia a los loci que se hallan a menos de 50 cM de distancia en un cromosoma; los alelos de estos loci tienden a transmitirse juntos en las familias. Así, los loci ligados son sintéticos, pero los loci sintéticos no están ligados necesariamente. El *desequilibrio de ligamiento* es la asociación no aleatoria de los alelos de los loci ligados, observable cuando se examinan los haplotipos cromosómicos en las poblaciones. El término *asociación* indica que dos rasgos aparecen juntos en una población de lo que cabría esperar por casualidad; los rasgos podrían ser genéticos o no. Por tanto, la asociación no necesariamente está relacionada con el ligamiento, a menos que nos refiramos al desequilibrio de ligamiento.

9. El desequilibrio de ligamiento puede surgir cuando una mutación causante de enfermedad aparece por primera vez en una copia cromosómica que contiene alelos marcadores cercanos específicos. En un primer momento, la mutación se observará únicamente en las copias del cromosoma que contengan alelos marcadores específicos. Por otro lado, si hay múltiples mutaciones causantes de enfermedad en un locus como *NF1*, probablemente aparezcan en copias cromosómicas con diferentes alelos marcadores y se observará poca asociación entre el genotipo patológico (que en realidad consiste en un conjunto de mutaciones distintas en el locus de la enfermedad) y un alelo marcador específico.

CAPÍTULO 9

1. Las moléculas de clase I presentan péptidos en las superficies de casi la totalidad de las células corporales. El complejo de péptido-molécula de clase I es reconocido por las células T citotóxicas, que eliminan la célula si la molécula del MHC de clase I presenta un péptido extraño. Las moléculas del MHC de clase II también presentan péptidos en la superficie celular, pero sólo en las células presentadoras de antígenos del sistema inmunitario (p. ej., células dendríticas, macrófagos, células B). Si la molécula de clase II presenta péptidos extraños derivados de un microbio invasor, los receptores de las células T auxiliares se unen a ellos; a su vez, esto estimula a las células B correspondientes a proliferar y producir anticuerpos que ayudarán a eliminar los microbios.

2. Las inmunoglobulinas difieren entre las distintas células B de los individuos, por lo que pueden combatir una gran variedad de infecciones. Las moléculas del MHC son idénticas en todas las superficies celulares de un individuo, pero varían considerablemente entre los individuos. Esta variabilidad interindividual puede haber evolucionado para evitar que los agentes infecciosos se propaguen fácilmente por una población.

3. Los receptores de células T y las inmunoglobulinas son similares en el sentido de que ambos son receptores de superficie celular que se unen a péptidos extraños como parte de la respuesta inmunitaria. En ambos tipos de moléculas la diversidad está generada por múltiples genes de línea germinal, la recombinación VDJ y la diversidad de unión. Difieren en que las inmunoglobulinas se secretan en la circulación (en forma de anticuerpos) y pueden unirse directamente al péptido extraño, mientras que los receptores de células T no se secretan y deben «ver» los péptidos extraños junto con moléculas del MHC para reconocerlos. Además, la hipermutación somática genera diversidad en las inmunoglobulinas, pero no en los receptores de células T.

4. La recombinación somática produce por sí sola $30 \times 6 \times 80 = 14.400$ cadenas pesadas diferentes de esta clase.

5. La probabilidad de que un hermano tenga el HLA idéntico es de 0,25. La probabilidad de que dos hermanos tengan un gen o haplotipo en común es de 0,50 (el coeficiente de parentesco para los hermanos; v. cap. 4). Entonces, la probabilidad de que tengan dos haplotipos en común y presenten un HLA idéntico es $0,50 \times 0,50 = 0,25$.

6. Si un varón homocigótico Rh positivo (*DD*) se empareja con una mujer Rh negativa, todos los hijos serán heterocigotos Rh positivos (*Dd*) e incompatibles con la madre. Si el varón es un heterocigoto Rh positivo (*Dd*), la mitad de los hijos, de medida, serán heterocigotos Rh positivos incompatibles. No obstante, si la pareja tiene ABO incompatible, esto protegerá a los hijos en gran medida de la incompatibilidad por Rh.

CAPÍTULO 10

1. Los animales como los gusanos, la mosca de la fruta, la rana, el pez cebra, el pollo y el ratón se utilizan con frecuencia como modelos del desarrollo humano. Cada uno de estos organismos tiene un período de reproducción relativamente corto, pueden criarse de manera selectiva y permiten el mantenimiento de grandes poblaciones en cautividad. Además, es posible manipular los embriones de estos animales, ya sea *in vitro* o *in vivo*, mediante diversas técnicas (p. ej., ablación quirúrgica o trasplante de células o tejidos, expresión ectópica de genes naturales o transgenes, knockouts). Por supuesto, cada organismo tiene ventajas e inconvenientes que deben tenerse en cuenta a la hora de escoger el modelo apropiado. En algunos animales, cepas mutantes que aparecen en naturaleza han resultado modelos valiosos de enfermedades genéticas humanas. Por ejemplo, las mutaciones del *Pax6* murino producen un ojo anormalmente pequeño. Las mutaciones del homólogo humano, *PAX6*, causan hipoplasia o ausencia de iris. La mayor parte de lo que sabemos sobre la determinación

del eje y la formación de patrón se ha descubierto en estudios de modelos animales no humanos.

2. Aunque mutaciones idénticas de un gen del desarrollo pueden producir anomalías congénitas diferentes, normalmente éstas son las mismas en cada familia. Una posible explicación es que otros genes modifiquen el fenotipo de manera distinta en cada familia. Dicho de otro modo, la misma mutación se produce en antecedentes genéticos diferentes, lo que da lugar a fenotipos distintos. Hasta la fecha, sólo se conocen algunos ejemplos de trastornos humanos diferentes causados por mutaciones idénticas. No obstante, los efectos fenotípicos dependientes de la cepa están bien descritos en otros organismos como los ratones y las moscas de la fruta.
3. Habitualmente, los factores de transcripción activan o suprimen más de un gen. Con frecuencia afectan a la transcripción de muchos genes que pueden pertenecer a diferentes vías del desarrollo. Esto mantiene la flexibilidad del desarrollo y la economía genómica. Estas vías del desarrollo se emplean para construir numerosos tejidos y órganos distintos. Así, una mutación de un factor de transcripción puede afectar al crecimiento y al desarrollo de muchas partes corporales. Por ejemplo, las mutaciones de *TBX5* causan defectos de las extremidades y el corazón en un trastorno pleiotrópico denominado síndrome de Holt-Oram.
4. La formación de patrón es el proceso mediante el cual los ordenamientos espaciales de células diferenciadas crean tejidos y órganos. En un primer momento, se determina el patrón general del plan corporal del animal. A continuación, se forman regiones semiautónomas que en las que se basarán órganos y apéndices concretos. Así, la formación de patrón requiere la disponibilidad de una compleja información temporal-espacial por parte de diferentes poblaciones de células en distintos períodos del desarrollo. Esta información se transmite entre las células a través de moléculas de señalización. Las mutaciones de los genes que codifican estas moléculas de señalización pueden interrumpir las vías de señalización y dar lugar a una formación de patrón anormal. Por ejemplo, el Sonic hedgehog (SHH) se emplea ampliamente en muchos procesos de formación de patrón, entre los que se incluye el cerebral. Las mutaciones de *SHH* pueden provocar que no se divida el prosencéfalo (holoprosencefalia). Los defectos de la formación del patrón también están causados por mutaciones de los genes que codifican factores de transcripción (p. ej., Hox, T-box) que se activan en respuesta a señales de otras células.
5. Debido a las estrictas limitaciones de los programas del desarrollo, el papel de algunos elementos en las vías del desarrollo puede estar desempeñado por más de una molécula. Es lo que se denomina *redundancia funcional*. Los parálogos de Hox parece que actúan en algunas vías del desarrollo de esta manera. Por ejemplo, los ratones con mutaciones de *Hoxa11* o *Hoxd11* sólo presentan anomalías menores, mientras que los mutantes dobles de *Hoxa11/Hoxd11* muestran una reducción notable del tamaño del radio y el cúbito. Así, *Hoxa11* y *Hoxd11* pueden compensarse uno al otro parcialmente en algunos programas del desarrollo.
6. Hay muchas razones por las cuales puede no ser factible utilizar un organismo para estudiar mutaciones de pérdida de función creando knockouts. Por ejemplo, los babuinos tienen pequeñas familias nucleares y períodos de reproducción prolongados y son caros de mantener en cautividad. Un período de reproducción breve es fundamental, porque una pérdida de función completa se consigue retrocruzando híbridos y emparejando posteriormente heterocigotos con una modificación genética para producir animales homocigóticos para una modificación genética (esto es, un knockout). Una manera de solventar el problema de los períodos de reproducción prolongados sería producir esperma del animal modelo (p. ej., babuino) en un organismo con un período de reproducción corto (p. ej., ratón). En este procedimiento se colocarían células productoras de esperma inmaduras de un babuino de corta edad en testículos de ratones para crear esperma maduro. Estos espermatozoides podrían emplearse para la fertilización *in vitro* de óvulos obtenidos de babuinos hembra con una modificación genética (esto es, híbridos o heterocigotos). De esta manera, el tiempo de reproducción se reduciría sustancialmente. Este tipo de experimento todavía no se ha llevado a cabo con éxito, aunque la tecnología para hacerlo estará disponible próximamente.
7. Las células se comunican entre sí a través de numerosas vías de señalización diferentes. La señalización requiere que un ligando se una a una molécula receptora. Esto genera una respuesta que podría activar o inhibir diversos procesos del interior de la célula. Las mutaciones de los genes del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) causan diversos síndromes de craneosinostosis y las mutaciones de los genes del factor de crecimiento fibroblástico se han asociado a labio leporino o fisura palatina. Las mutaciones de los genes que codifican la endotelina 3 y su receptor, la endotelina B, causan anomalías de las células entéricas del tubo digestivo, lo que da lugar a estreñimiento grave crónico (enfermedad de Hirschsprung). Esto demuestra que las mutaciones de un ligando o su receptor pueden producir el mismo fenotipo.
8. Hay muchos obstáculos para el tratamiento de las anomalías congénitas con terapia génica. Numerosos genes del desarrollo se expresan en las primeras etapas del mismo. Así, el fenotipo debería ser identificable a una edad muy temprana. Esto es indudablemente factible (p. ej., mediante pruebas preimplantacionales) en los gametos o cigotos de un portador conocido. Dado que muchos de estos genes codifican información del eje, el patrón o específica de un órgano, habría que iniciar la terapia génica en una fase muy temprana del proceso de desarrollo. Además, posiblemente habría que dirigir la terapia a regiones concretas, en momentos cruciales del desarrollo y a los niveles adecuados para su interacción con otros genes del desarrollo. En consecuencia, será complicado elaborar estrategias que puedan ser útiles para el tratamiento de las anomalías congénitas con terapia génica.

CAPÍTULO 11

1. *G6PD* se encuentra en una parte del cromosoma X que está inactivada en una copia de las mujeres normales. Así, cualquier célula determinada expresará un único alelo de *G6PD*. Si todas las células tumorales expresan el mismo alelo de *G6PD*, es indicio de que todas surgieron de una única célula ancestral. Este dato se utilizó para respaldar la teoría de que la mayoría de los tumores son monoclonales.
2. La probabilidad de que una única célula experimente dos mutaciones viene dada por el cuadrado de la tasa de mutación por célula (esto es, la probabilidad de una mutación y una segunda mutación en la misma célula): $(3 \times 10^{-6})^2 \approx 10^{-11}$. A continuación, multiplicamos esta probabilidad por el número de retinoblastos para obtener la probabilidad de que un individuo desarrolle retinoblastoma esporádico: $10^{-11} \times 2 \times 10^6 = 2 \times 10^{-5}$. Así, esperaríamos que 2 de cada 100.000 individuos desarrollen retinoblastoma esporádico, lo que concuerda con los datos de la prevalencia observada (esto es, el retinoblastoma está presente en 1/20.000 niños aproximadamente, y alrededor de la mitad de los casos son esporádicos). Si un individuo ha heredado una copia del gen mutante del retinoblastoma, el número de tumores viene dado por la tasa de mutación somática (segundo impacto) por célula multiplicado por el número de células diana: $3 \times 10^{-6} \times 2 \times 10^6 = 6$ tumores por individuo.
3. Los oncogenes se producen cuando se alteran los protooncogenes, que codifican sustancias que afectan al crecimiento. Normalmente, los oncogenes actúan como genes dominantes en el nivel de la célula y ayudan a producir la transformación de una célula normal en una célula que puede originar un tumor. Los genes inhibidores tumorales también intervienen en la regulación del crecimiento, pero en general actúan como genes recesivos en el nivel de la célula (esto es, ambas copias del gen deben estar alteradas antes de que pueda tener lugar la progresión a tumor). Dado que basta con que un oncogén esté alterado para iniciar el proceso de transformación, los oncogenes se han detectado mediante análisis de transfección y retrovíricos y la observación de los efectos de las translocaciones cromosómicas. Estos métodos no son tan eficaces para revelar los inhibidores tumorales, ya que es necesario que estén presentes dos copias de estos genes antes de que sus efectos puedan observarse en una célula. En consecuencia, la mayoría de los genes inhibidores tumorales se han detectado estudiando los síndromes cancerosos relativamente raros en los cuales se hereda una copia del inhibidor tumoral y la segunda alteración se produce durante el desarrollo somático.
4. El síndrome de Li-Fraumeni está causado por una mutación del gen *TP53*. La mutación heredada está presente en todas las células y aumenta en gran medida la predisposición a la formación de tumores. Sin embargo, el proceso de la carcinogénesis consta de varios pasos, por lo que este suceso heredado no basta para producir un tumor. También deben tener lugar otros sucesos en las células somáticas. Estos sucesos somáticos son raros, así que la probabilidad de que se produzcan en cualquier célula determinada es pequeña, lo cual explica la baja frecuencia de cualquier tipo tumoral concreto. La observación de numerosos tipos de tumores distintos en el síndrome de Li-Fraumeni se explica por el hecho de que la actividad normal de p53 es necesaria para la regulación del crecimiento de muchos tejidos diferentes. Así, la probabilidad de que un individuo desarrolle al menos un tumor primario, en uno de muchos tejidos, es muy elevada.

CAPÍTULO 12

1. Dado que el rasgo es más frecuente en varones que en mujeres, deducimos que el umbral es inferior en las mujeres que en los varones. Por tanto, un padre afectado presenta un mayor riesgo de tener hijos afectados que una madre afectada. El riesgo de recurrencia es más elevado en las hijas que en los hijos.
2. Para un rasgo multifactorial, el riesgo de recurrencia desciende con rapidez en los familiares más remotos de un probando (tal como se indica en la tabla 12-2). En cambio, para un gen autosómico dominante, el riesgo de recurrencia es un 50% inferior con cada grado de parentesco, en reflejo del coeficiente de parentesco (v. cap. 4). Recuérdese que los familiares de primer grado (padres, hijos y hermanos) tienen el 50% del DNA en común porque descienden de los mismos ancestros, los familiares de segundo grado (tíos y sobrinos, abuelos y nietos) tienen un 25% del DNA en común, etc. Así, para un genotipo causante de enfermedad con una penetrancia del 10%, el riesgo de recurrencia se obtiene multiplicando la penetrancia por el porcentaje de DNA común de los familiares: 5% (10% × 50%) para los familiares de primer grado, 2,5% (10% × 25%) para los familiares de segundo grado, 1,25% (10% × 12,5%) para los familiares de tercer grado, etc. Además, si la enfermedad es multifactorial, el riesgo de recurrencia debe incrementarse en las poblaciones en las cuales la enfermedad es más frecuente. Normalmente no hay relación entre la frecuencia de la enfermedad y el riesgo de recurrencia para una enfermedad autosómica dominante.
3. (1) El genotipo causante de la enfermedad puede tener una penetrancia reducida debido, por ejemplo, a factores ambientales. (2) Podría haberse producido una mutación somática después de la separación del embrión, de manera que un gemelo está afectado por el trastorno y el otro no.
4. Estos resultados implican que los factores ambientales comunes están incrementando las correlaciones entre hermanos, porque los hermanos tienden a tener un ambiente común mayor que los padres y los hijos. La correlación de los cónyuges refuerza la interpretación del efecto ambiental común, aunque también es posible que las personas con valores de grasa corporal similares se casen preferentemente entre sí.

CAPÍTULO 13

1. La sensibilidad de la prueba es del 93% (se detectaron 93 de los 100 casos de enfermedad). La especificidad es del 99% (se identificaron correctamente 98.900 de 99.900 neonatos). El valor predictivo positivo es del 8,5% (93 de los 1.093 neonatos con resultados positivos

tenían la enfermedad). La tasa de falsos positivos es del 1% (1 – especificidad, o 1.000 de 99.900), y la tasa de falsos negativos es del 7% (1 – sensibilidad, o 7 de 100).

2. Dado que el individuo 3 es homocigótico para el alelo de 5 kb, deducimos que el gen de la enfermedad se encuentra en el mismo cromosoma que el alelo de 5 kb en ambos progenitores. Así, el individuo 6, que heredó ambas copias del alelo de 5 kb, también heredó ambas copias del gen de la PKU y está afectado.
3. El gen de la *NF1* se encuentra en el mismo cromosoma que el alelo *1* en el padre afectado. Así, el individuo 6, que heredó el alelo 2 de su padre, debería estar afectado. Obsérvese que nuestro grado de confianza en las respuestas de la pregunta 2 y la pregunta 3 depende del grado de ligamiento del marcador y los loci de la enfermedad.
4. El emparejamiento de la generación I es no informativo, así que no podemos determinar la fase de ligamiento de la mujer de la generación II. Por tanto, la estimación del riesgo de su hija no puede ser superior a la cifra habitual del 50% que se emplea para los genes de enfermedades autosómicas dominantes. La exactitud diagnóstica podría mejorar analizando otro marcador, más polimórfico (p. ej., un STRP, que tendría más probabilidades de permitir la definición exacta de la fase de ligamiento).
5. Las principales ventajas de la amniocentesis son una menor tasa de pérdida fetal (aproximadamente el 0,55 frente al 1-1,3% de la BC) y la posibilidad de realizar un análisis de la AFP para detectar defectos del tubo neural. La BC ofrece las ventajas de un diagnóstico en un momento anterior del embarazo y de un diagnóstico analítico más rápido. El diagnóstico mediante BC puede ser complicado debido al mosaicismo confinado a la placenta, y hay algunos indicios de asociación entre BC temprana (antes de 10 semanas después de la FUR) y anomalías por reducción de las extremidades.
6. La enfermedad de Huntington es un mal candidato para la terapia génica de sustitución porque está causada, al menos en parte, por una mutación de ganancia de función. Así, es improbable que la inserción de un gen corrija el trastorno. Sería un mejor candidato para la terapia antisentido, con ribozimas o RNAi, en las cuales se inactivaría el producto génico defectuoso. Una consideración adicional es que este trastorno afecta sobre todo a las neuronas, que son relativamente difíciles de manipular o tratar. No obstante, el hecho de que la enfermedad de Huntington tenga una edad de inicio tardía es alentador, porque la identificación de la acción del gen de esta enfermedad podría llevar a una farmacoterapia que bloquee los efectos del producto génico antes de que se produzcan daños neuronales.

CAPÍTULO 14

1. La información genética puede emplearse para evaluar el riesgo de una persona de sufrir una enfermedad y su respuesta al tratamiento. Esto permitiría alentar a las personas con un riesgo elevado de una enfermedad a modificar su estilo de vida para reducir el riesgo. De igual modo, la información genética puede utilizarse para predecir la respuesta de una persona al tratamiento y determinar si presenta un riesgo elevado de experimentar una respuesta adversa grave al fármaco. Podrían evitarse los fármacos en los que se prevea una menor eficacia o con probabilidades de causar un acontecimiento adverso. Por ejemplo, una persona con un riesgo alto predicho de diabetes podría someterse a pruebas de detección de hiperglucemia con mayor frecuencia, iniciar antes una dieta médica y recibir un tratamiento más agresivo para la intolerancia a la glucosa.
2. Las personas con el mismo tipo de cáncer podrían responder de manera diferente al tratamiento porque las anomalías genéticas de sus tumores son distintas o debido a las diferencias, por ejemplo, del metabolismo de los fármacos quimioterapéuticos.
3. Tradicionalmente, la raza se ha empleado para clasificar grandes grupos de individuos y es reflejo del origen geográfico, la lengua y diversos atributos culturales que describen un grupo (p. ej., nativos americanos o personas del sur de Asia). La ascendencia hace referencia a los orígenes geográficos, históricos o biológicos de los antepasados de la persona y puede ser compleja en cada individuo.
4. La información genética sobre la ascendencia de una persona puede influir en su percepción de su identidad biológica o cultural. Por ejemplo, algunas personas que se identifican como afroamericanos han intentado encontrar las regiones geográficas concretas del África subsahariana donde vivieron algunos de sus antepasados. En algunos casos, esta información indica poblaciones específicas, y por tanto vínculos culturales, con los que el individuo podría identificarse. Por otro lado, en ocasiones la información genética indica que una persona tiene poca o ninguna ascendencia biológica de las poblaciones con las que se identifica. En última instancia, cada persona pertenece a muchas poblaciones diferentes y tiene múltiples identidades —sociales, económicas, religiosas— y la información sobre la ascendencia genética ofrece pocas perspectivas sobre quiénes son, pero sí cierta información sobre de dónde vinieron.
5. Ejemplos de polimorfismos que influyen en el metabolismo de los fármacos son las variantes de *CYP2C9* y *VKORC1* que tienen efectos en el metabolismo de la warfarina, un anticoagulante; las variantes de *CYP2D6* que afectan a la biotransformación de los antagonistas β-adrenérgicos, los neurolépticos y los antidepresivos tricíclicos; las variantes de *NAT2* que afectan a la inactivación de la isoniazida, un fármaco usado habitualmente para tratar la tuberculosis; y *G6PD*, que influye en la sensibilidad de la primaquina, un antipalúdico. La respuesta a los bloqueantes β antihipertensores se ha asociado a variantes de los genes que codifican subunidades del receptor β-adrenérgico.
6. Los posibles obstáculos para el uso de la información genética en la medicina personalizada incluyen la imposibilidad de identificar los factores de riesgo genéticos y ambientales (y sus interacciones) que permiten la predicción exacta del riesgo clínicamente significativo; la ausencia de datos que demuestren que la evaluación del riesgo individual mejora la exactitud diagnóstica y el resultado del tratamiento; la ausencia de tecnologías que permitan una evaluación rentable del genoma de un

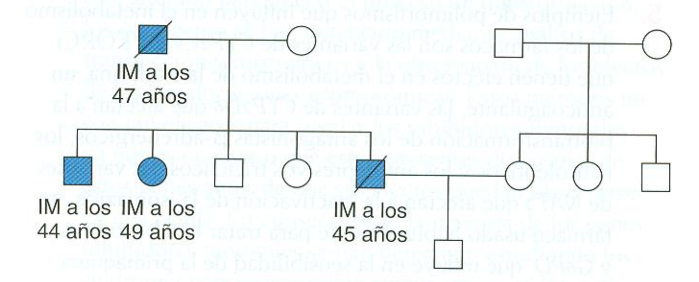
individuo; la construcción de infraestructura que permita a los clínicos acceder a los datos referentes al riesgo, interpretar la información del riesgo y explicar a los pacientes las estimaciones del riesgo a los pacientes; y la necesidad de directrices y políticas sobre cómo debe usarse la información de la evaluación en las aplicaciones clínicas y de investigación.

7. El uso de las variantes genéticas individuales para predecir el riesgo de enfermedad o la respuesta a agentes farmacológicos puede considerarse la práctica de la medicina genética, mientras que la evaluación de la acción de numerosos genes al mismo tiempo para predecir el riesgo de enfermedad o la respuesta a los fármacos caracteriza la medicina genómica.

8. Posibles usos de los datos genómicos completos de un individuo son el cribado de errores congénitos y del metabolismo en los neonatos (esto es, cribado neonatal), la detección de portadores de trastornos genéticos (p. ej., drepanocitosis, fibrosis quística), la evaluación del riesgo de enfermedades comunes, la predicción de los fármacos que podrían influir en el riesgo de sufrir un acontecimiento adverso grave y la identificación forense.

CAPÍTULO 15

1. En la familia de Allen hay varios individuos que han sufrido infartos de miocardio a una edad relativamente joven. La genealogía indica que en esta familia se *puede* estar segregando un gen autosómico dominante que predispone a sus miembros a enfermedad cardíaca, que podría estar causada por hipercolesterolemia familiar autosómica dominante u otro trastorno del metabolismo lipídico. Debe animarse a Allen a someterse a un análisis para comprobar sus valores de lípidos séricos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos). Si su concentración de LDL es anormalmente elevada, puede que sea necesaria una intervención (p. ej., modificación de la alimentación, hipocolesterolemiantes).



2. Basándose en el hecho de que los dos hermanos de Mary y un tío estaban afectados, podemos estar bastante seguros de que su madre es portadora del gen de la DMD. (Si sólo hubiera estado afectado un hermano de Mary, tendríamos que considerar la posibilidad de que se debiera a una mutación nueva.) Si la madre de Mary es portadora, hay una probabilidad de 1/2 de que Mary sea portadora. Como vimos en el capítulo 5, una mujer portadora transmitirá el gen de la enfermedad a la mitad de sus hijos, de media. Así, la probabilidad de que uno de sus hijos esté afectado por la DMD es $1/2 \times 1/2 = 1/4$. La prueba de la creatinincinasa aporta información adicional. Podemos definir el cálculo bayesiano como sigue:

	Mary es portadora	Mary no es portadora
Probabilidad previa	1/2	1/2
Probabilidad condicional de que su CK esté en el percentil 95	2/3	0,05
Probabilidad conjunta	1/3	0,025
Probabilidad posterior	0,93	0,07

Debemos tener claro que la probabilidad condicional de que sea portadora, suponiendo un valor de la CK por encima del percentil 95, es de 2/3. La probabilidad de que *no* sea portadora con este valor de CK debe ser 0,05, porque sólo el 5% de los valores de CK en las personas normales están situados por encima del percentil 95. Por tanto, la información obtenida de la prueba de la CK ha incrementado la probabilidad de que Mary sea portadora de 1/2 a 0,93. Dado que la probabilidad de que transmita el gen de la DMD a sus hijos varones es de 1/2, la probabilidad de tener un hijo varón afectado aumenta de 0,25 a 0,47. En la actualidad, es probable que pruebas adicionales, como el cribado de mutaciones de DMD y la realización de un análisis de la distrofina, arrojara información aún más precisa.

3. La probabilidad previa de que Bob haya heredado el gen de su padre es 1/2. Dado que el 85% de los portadores del gen manifiestan síntomas antes de los 51 años si han heredado el gen del padre afectado, la probabilidad de que Bob tenga 51 años de edad y no esté afectado, suponiendo que haya heredado el gen, es 0,15. Las probabilidades pueden definirse como en la tabla de abajo. En este ejemplo, la incorporación de la información de la edad de inicio redujo la probabilidad de que Bob haya heredado el gen desde el 50% hasta sólo el 13%. Con la clonación del gen de la enfermedad de Huntington (EH), probablemente Bob se sometería a una prueba diagnóstica de DNA para determinar con certeza si ha heredado una mutación repetida expandida de su padre.

	Bob es portador del gen de la EH	Bob no es portador del gen de la EH
Probabilidad previa	1/2	1/2
Probabilidad condicional de que Bob sea normal a la edad de 51 años	0,15	1
Probabilidad conjunta	0,075	1/2
Probabilidad posterior	0,13	0,87

GENÉTICA MÉDICA

CUARTA EDICIÓN

Lynn B. Jorde, PhD;
John C. Carey, MD, MPH;
y Michael J. Bamshad, MD

La obra cubre de forma completa los conceptos centrales de la genética y sus aplicaciones clínicas, lo que prepara al lector para llevar los principios a la práctica. Las ayudas para el estudio, que incluyen preguntas de revisión, resúmenes y un glosario detallado, refuerzan la comprensión de los conceptos clave y su aplicación a cualquier trastorno genético.

Explore el papel de la genética en la medicina con estas *novedades* de la cuarta edición:

- El empleo del color en el diseño, que ayuda a resaltar los conceptos importantes para facilitar el aprendizaje y la retención del contenido.
- **Un nuevo capítulo** sobre genómica y medicina personalizada.
- **Temas de máxima actualidad**, que incluyen los últimos avances en la identificación de genes, la genética de enfermedades comunes y la terapia génica.
- **Más cuadros con *Comentarios clínicos***, que cubren el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades genéticas adicionales.
- **Autores expertos reconocidos mundialmente**, que comparten sus años de experiencia con el lector para ofrecerle la información más exacta y exhaustiva posible.



www.studentconsult.com

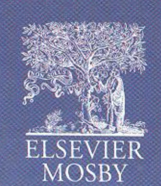
¡Active su acceso a Student Consult en Internet ahora mismo!

Regístrese en **www.studentconsult.com** y acceda a sus herramientas de estudio y aprendizaje (disponibles en inglés).

- Busque los **contenidos completos del libro original en Internet**... y añada sus propias notas y marcapáginas.
- Navegue por la **galería de imágenes.**
- Siga los **enlaces** al contenido ... bras ... para ... rrelaciones ... sciplinas.
- ... bras ...

ISBN 978-84-8086-715-3

9 788480 867153



www.elsevier.es